



TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C POR PARTE DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA:

PAUTAS DE MONITORIZACIÓN

Autores: **Dr. David H. Winston, F.A.C.P. (Miembro del Colegio Estadounidense de Medicina)**

Director de Gastroenterología y Hepatología en el CIGNA HealthCare of Arizona, Sun City

Donna C. Winston, Doctorada en Medicina, Enfermera Titulada
Asesora de Investigación Médica

Hepatitis C Support Project

PO Box 427037

San Francisco, CA 94142

www.hcvadvocate.org

National Partnership for Wellness

Daniel A. Johnson

333 E. Wetmore Rd. 4th floor

Tucson, Arizona 85705

www.npfw.org

520-293-3369

Esta información procede del *Hepatitis C Support Project*. Queda prohibida la reproducción de este documento sin contar con la autorización previa por escrito del *Hepatitis C Support Project*.

© 2005, *Hepatitis C Support Project* / Un Proyecto del *Tides Center*

Acerca de los autores:

Dr. David H. Winston, F.A.C.P. (Miembro del Colegio Estadounidense de Medicina)
Director de Gastroenterología y Hepatología
CIGNA HealthCare of Arizona, Sun City

El Dr. David H. Winston, miembro del Colegio Estadounidense de Medicina, es Director de Gastroenterología y Hepatología en el CIGNA HealthCare of Arizona, Sun City. Además, trabaja como Investigador Clínico en el Colegio Médico de la Universidad de Arizona. Tras recibir su licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad George Washington, completó su período de prácticas clínicas y su residencia en medicina interna en los Hospitales Colaboradores del Colegio Médico Cornell de Nueva York. Asimismo, el Dr. Winston cumplió con su beca de investigación en gastroenterología y hepatología en el Instituto de Gastroenterología David C.H. Sun, de Phoenix.

El Dr. Winston ha trabajado como investigador jefe en varios ensayos clínicos sobre el tratamiento de la hepatitis C, y ha presentado sus investigaciones en los Estados Unidos y Europa. Además, ha publicado más de 20 resúmenes de ponencias y artículos. Su principal objeto de investigación es el control de los efectos secundarios derivados del tratamiento contra la hepatitis C en la práctica clínica. El Dr. Winston ha sido incluido en la Lista de los Mejores Médicos por la revista *Phoenix Magazine*, y en la Lista de los Mejores Facultativos en la Guía para el Consumidor del Consejo de Investigación Estadounidense.

Donna C. Winston, Doctorada en Medicina, Enfermera Titulada

La Dra. Donna C. Winston, Doctorada en Medicina y Enfermera, recibió su doctorado en investigación clínica en la Universidad de Mujeres de Texas. Ha formado parte del profesorado de la Universidad de Texas, de la Universidad Estatal de Wayne y de la Universidad Estatal de Arizona.

La Dra. Winston ha participado como coinvestigadora y coautora junto con su marido, el Dr. David H. Winston, en numerosos estudios de investigación de gastroenterología y hepatología, en los cuales ella se encargó de los diseños y las metodologías de las investigaciones.

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. El virus del VHC	5
3. Evolución natural del VHC	6
4. Prueba de detección del VHC	10
5. Diagnóstico del VHC	12
6. Evaluación de los pacientes con el VHC	14
7. Asesoramiento de los pacientes con el VHC	17
8. Tratamiento del VHC	19
9. Control de los efectos secundarios	26
10. Conclusión	39
11. Bibliografía	40

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es un problema de salud a escala global. Según la Organización Mundial de la Salud, en el mundo hay más de 170 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC).¹ Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) calculan que, en los Estados Unidos, cerca de 4 millones de personas están infectadas con el VHC, de las cuales 2,7 millones tienen infección crónica y 10.000-12.000 fallecen al año a consecuencia de ésta.² Casi todos los pacientes con el VHC crónico están todavía sin diagnosticar, y es posible que la cifra de sujetos diagnosticados no supere el 30 %.^{3,180} Se espera que la mayor parte de la población infectada con el VHC acuda a buscar atención médica en la próxima década, lo que supondría que para el año 2015 los casos diagnosticados serían el cuádruple.³ Se prevé que entre 2010-2019 habrá que desembolsar \$11.000 millones en gastos médicos directos y \$75.000 millones en gastos indirectos (provocados por discapacidades prematuras y mortalidad) a consecuencia del VHC.⁴

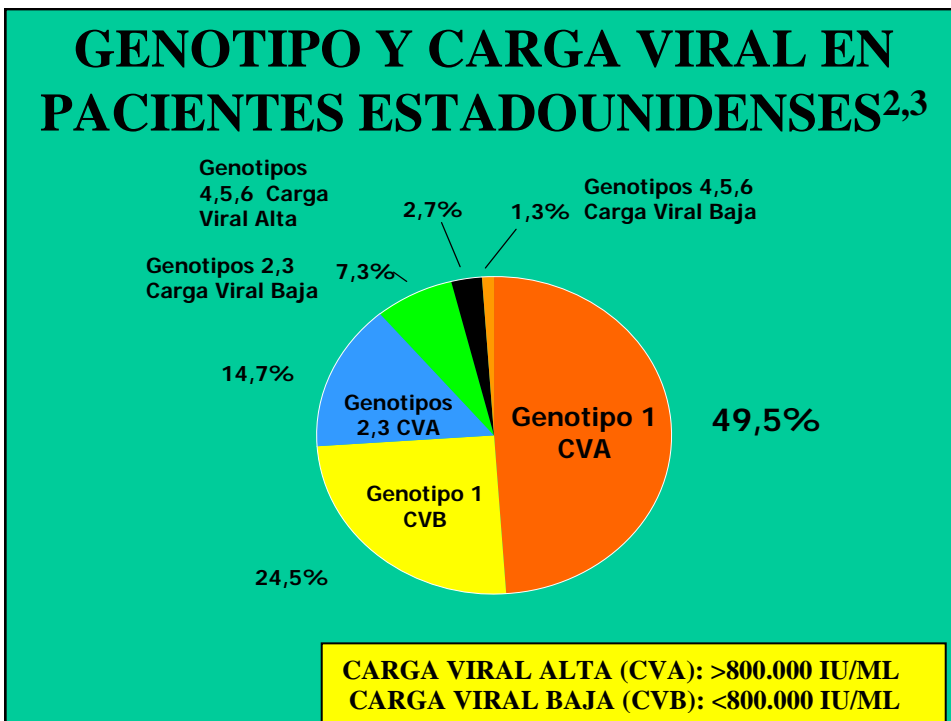
Casi toda la morbimortalidad relacionada con el VHC se debe a complicaciones derivadas de la cirrosis descompensada. Si a fecha de hoy pudiera lograrse la identificación y el tratamiento de todas las personas VHC positivas con cirrosis compensada, dentro de 20 años la cantidad de casos de cirrosis descompensada se habría reducido en aproximadamente un tercio.⁵ Para alcanzar este objetivo, el médico de atención primaria (MAP) **debe** participar más activamente en el diagnóstico y tratamiento del VHC. Y si tenemos en cuenta que la mayoría de los sujetos con el VHC son asintomáticos y no saben que portan el virus, debería ser el MAP, como primer profesional de la salud, quien identificara a los pacientes que corren riesgo de infectarse y les hiciera la prueba de detección del VHC. A partir de ese punto, el MAP podría iniciar el proceso de evaluación y remisión al gastroenterólogo o hepatólogo de los pacientes con el VHC, para que reciban tratamiento antes de que el problema desemboque en cirrosis. Sin embargo, tres estudios recientes han revelado que en el entorno de la consulta de atención primaria no se diagnostican los casos suficientes de VHC ni se remite a los pacientes al especialista, y que rara vez se lleva a cabo la prueba de detección a partir de factores identificados por el médico de cabecera.⁶⁻⁸ Además, resulta esencial que los MAP conozcan los efectos secundarios del tratamiento para poder controlarlos cuando atiendan a sus pacientes tanto en consultas de rutina como de urgencias.

Las ponencias sobre el VHC destinadas a los MAP que hemos realizado por todo el país nos han convencido de que existe la necesidad de que los médicos de cabecera cuenten con unas pautas sobre el VHC bien establecidas. El propósito de esta guía es precisamente proporcionar dichas pautas de tratamiento anti-VHC a los MAP. Estas pautas no pretenden reemplazar a las reseñas y directrices exhaustivas dirigidas a los especialistas. En su lugar, están concebidas para ayudar al MAP a comprender la patogénesis, el curso natural de la enfermedad, la evaluación y la terapia del VHC de forma sencilla, concisa y clara para que pueda atender mejor a sus pacientes con hepatitis C. Su pequeño tamaño permite consultarlas con facilidad en todo momento.

EL VIRUS DEL VHC

La hepatitis C está causada por un virus de ARN de una sola hebra perteneciente a la familia de las Flaviviridas. A diferencia del VIH, el VHC no se integra en el genoma humano, lo que hace posible eliminar la infección. El VHC se multiplica preferentemente en los hepatocitos, pero no es citopático en sí mismo y por lo tanto no provoca directamente la destrucción de las células hepáticas.³ La infección crónica por el VHC es consecuencia de una respuesta inmunitaria que destruye hepatocitos y causa fibrosis, pero que no es capaz de erradicar el virus, lo que da lugar a una infección persistente.⁹

Existen 6 genotipos del VHC y más de 50 subtipos. Los genotipos difieren entre sí en un 31-34% respecto a sus secuencias de nucleótidos, mientras que los subtipos difieren en un 20-23%.³ Los genotipos 1, 2 y 3 se localizan en los EE.UU., Europa, Japón y Australia. El genotipo 1 es el más común en los EE.UU. (75%). Los genotipos 2 y 3 representan el 22%, mientras que los 4, 5 y 6 constituyen el 4%.² El genotipo 4 es el más común en zonas como Oriente Medio, Egipto y África. El genotipo 5 se extiende por el sur de África, y el genotipo 6 es más frecuente en el Sudeste Asiático y Hong Kong.



HISTORIA NATURAL DEL VHC

La identificación del VHC agudo no es sencilla, ya que la mayoría de los pacientes son asintomáticos.³ Las tasas de remisión viral espontánea observadas oscilan entre el 15% y el 30%.¹⁰⁻¹² Este fenómeno se ha explicado tanto por factores orgánicos como por las propias características del virus.¹³⁻¹⁹

La infección crónica es el rasgo típico del VHC. Entre el 70%-85% de los portadores del VHC terminan sufriendo la enfermedad de forma crónica.¹⁰⁻¹² La consecuencia más importante de la infección crónica es la aparición de fibrosis hepática progresiva, que puede desembocar en cirrosis en el 20% de los casos, en insuficiencia hepática (descompensación) en el 6% y carcinoma hepatocelular (CHC) en el 4%.^{3,11} El VHC es la indicación más común para someterse a un trasplante de hígado, tanto en los EE.UU. como en Europa. La cirrosis es la etapa terminal de la progresión de la fibrosis. El plazo mediano desde la infección con el VHC hasta la aparición de cirrosis es de 30 años.²⁰⁻²²

Progresión a Fibrosis, Cirrosis y CHC

No todos los casos de infección por el VHC terminan provocando cirrosis o CHC.^{20,23} Existe una gran variabilidad en el curso natural del VHC con respecto a la progresión a fibrosis.²⁰⁻²³ La fibrosis es resultado de la inflamación crónica, y se caracteriza por la acumulación de matriz extracelular, que provoca una deformidad en el hígado, la cual a su vez altera la función de los hepatocitos. La progresión de la enfermedad depende de una gran variedad de factores.

FACTORES ASOCIADOS A LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD^{3,22}

- Consumo de alcohol > 30 g/d en hombres y >20 g/d en mujeres
- Adquisición del virus a partir de los 40 años de edad
- Sexo masculino
- Coinfección con el VIH o la hepatitis B (VHB)
- Sistema inmunodeprimido
- Esteatosis

En cambio, otros factores no influyen en la progresión de la enfermedad:

FACTORES QUE NO INFLUYEN EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD^{3,22}

- Genotipo
- Nivel de alanina aminotransferasa (ALAT)
- Carga viral
- Vía de transmisión del virus

El mejor factor pronóstico de progresión a cirrosis es el grado de necrosis hepatocelular, inflamación y fibrosis en la primera biopsia hepática.^{23,24} Se ha demostrado que las enzimas hepáticas no tienen valor a la hora de pronosticar la aparición de fibrosis.³ Por lo tanto, la primera biopsia hepática se considera el método de referencia para determinar el alcance de la enfermedad en la infección por el VHC.²⁵ Un estudio japonés acerca de la progresión a cirrosis en función de la fibrosis inicial que analizó múltiples biopsias hepáticas secuenciales reveló que todos los pacientes con fibrosis avanzada en la biopsia inicial terminaron padeciendo cirrosis en los 10 años siguientes. El 43% de los pacientes con fibrosis moderada en el momento inicial progresaron a cirrosis en un plazo de 17 años, y sólo el 30% de quienes tenían fibrosis leve en la primera biopsia sufrieron cirrosis al cabo de 13 años.²⁴ Un estudio sobre pacientes con el VHC no alcohólicos, realizado por el Centro Clínico de los Institutos Nacionales de la Salud (EE.UU.) mostró que el grado de inflamación inicial era un factor pronóstico del avance de la fibrosis.²³ Aunque se están investigando varios marcadores de fibrosis detectables en suero, deben seguir considerándose experimentales mientras no se hayan finalizado los estudios de validación.²⁶

La cirrosis compensada es la presencia de cirrosis en ausencia de complicaciones.²⁷

CIRROSIS COMPENSADA

- Sin ascitis
- Sin hemorragia digestiva por rotura de varices
- Sin encefalopatía
- Función sintética + excretora conservada
 - Albúmina >3,5 g/dl
 - INR <1,5
 - Bilirrubina total <1,5 mg/dl

No todos los pacientes con cirrosis por el VHC llegan a estar descompensados. Un estudio transversal europeo de 10 años de duración demostró que el riesgo de sufrir descompensación es del 3,9% por año.²⁸ La tasa de descompensación a los 5 años fue del 20% y a los 10 años del 30%. La supervivencia fue del 91% a los cinco años y del 79% a los 10 años.

CIRROSIS DESCOMPENSADA

- Ascitis
- Hemorragia por rotura de varices esofágicas
- Encefalopatía hepática
- Ictericia

La cirrosis, sea cual sea su etiología, es uno de los factores de riesgo más importantes en la aparición del carcinoma hepatocelular (CHC). Se ha calculado que en los casos de cirrosis por el VHC, la tasa de CHC es del 3% por año.^{3,28}

FACTORES DE RIESGO DE CHC EN EL VHC^{22,29,30}

- Hepatopatía avanzada
- Abuso del alcohol
- Coinfección con el VHB o el VIH
- Exceso de hierro

Manifestaciones extrahepáticas del VHC

A menudo se observan manifestaciones extrahepáticas de tipo clínico y biológico en pacientes con el VHC. Un amplio estudio francés con 1.614 participantes halló que el 74% de los pacientes presentan 1 manifestación extrahepática clínica como mínimo.³¹ Éstas afectan en gran medida a las articulaciones, los músculos y la piel.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS CLÍNICAS DEL VHC³¹

- Artralgias y artritis (23%)
- Parestesia (17%)
- Mialgia (15%)
- Prurito (15%)
- Síndrome seco (11%)
- Hipertensión arterial (10%)
- Púrpura (1,5%)
- Líquen plano (1%)
- Vasculitis (1%)
- Porfiria cutánea tardía (0,2%)

MANIFESTACIONES BIOLÓGICAS EXTRAHEPÁTICAS DEL VHC³¹

- Crioglobulinas (40%)
- Anticuerpos antinucleares (10%)
- Escasez de tiroxina (10%)
- Anticuerpos frente a los músculos lisos (7%)

Los factores de riesgo para la aparición de manifestaciones extrahepáticas fueron: fibrosis hepática extendida, edad avanzada y sexo femenino. No se ha observado que estas manifestaciones tengan relación con el grado de actividad histológica. Solamente la vasculitis, la púrpura, la hipertensión arterial, la artralgia, el líquen plano y la escasez de tiroxina se asociaron con la presencia de crioglobulinas.

La crioglobulinemia es un trastorno linfoproliferativo caracterizado por la aparición de complejos inmunitarios en suero que se precipitan a bajas temperaturas. Las pruebas analíticas para detectar la crioglobulinemia son complicadas. Una vez que se extrae el suero, es necesario mantenerlo a una temperatura constante y después colocarlo en un baño de hielo, también a temperatura constante, durante ½ hora para precipitar las crioglobulinas. El factor reumatoide, que suele estar presente en las crioglobulinas, es un buen indicador para detectarlas, ya que no requiere el cumplimiento de parámetros de temperatura.³²

Otros estudios han hallado porfiria cutánea tardía (PCT) y líquen plano en mayor o menor frecuencia.^{32,33} Un amplio metanálisis de 50 estudios que evaluó a un total de 2.167 pacientes con PCT reveló una tasa de prevalencia del VHC del 50%, con una variabilidad geográfica bien diferenciada.³³ Las tasas de prevalencia más altas se dieron en Italia, Japón y España (71%-85%), mientras que las más bajas correspondieron a Francia, la República Checa y Australia (20%-30%).³³ Desde una perspectiva clínica, no existen diferencias entre la PCT hereditaria y la PCT derivada del VHC. Las lesiones cutáneas de la PCT tienen forma de vesículas rellenas de líquido y de ampollas tensas que aparecen en zonas expuestas al sol como la cara, los antebrazos, y el dorso de las manos y los pies. En cuanto a las lesiones del líquen plano, se trata de pápulas pruríticas que se extienden en particular sobre las muñecas, la parte inferior de la espalda, las canillas y los genitales. El cuero cabelludo también puede verse afectado, dando lugar a la caída del cabello. Asimismo, es posible que se localice también en las membranas mucosas, en especial la mucosa bucal. Según otros estudios, la prevalencia del VHC en pacientes con líquen plano oscila entre el 0,1%-35%.^{34,35}

La artritis derivada del VHC puede dividirse en 2 grupos.³⁶ El más común es un tipo de poliartritis semejante a la artritis reumatoide que afecta principalmente a las articulaciones pequeñas. El factor reumatoide suele estar presente, pero la VES (velocidad de eritrosedimentación) aparece elevada con menos frecuencia que en la artritis reumatoide clásica. El otro tipo menos común de artritis que afecta a los sujetos VHC positivos es una mono-oligoartritis que se extiende por las articulaciones medianas y grandes. Esta forma está asociada a la presencia de crioglobulinas en suero. Se han propuesto 3 mecanismos posibles para explicar la artritis derivada del VHC: los depósitos de complejos inmunitarios o crioglobulinas en las articulaciones, una respuesta autoinmunitaria sinovial causada por el virus y la invasión directa del virus.³⁷

PRUEBA DE DETECCIÓN DEL VHC

“Todos los pacientes con hepatitis C crónica son candidatos potenciales para recibir el tratamiento antiviral”³. Por lo tanto, el médico de atención primaria (MAP) debe evaluar a **todos** los pacientes que presenten algún factor de riesgo de infectarse con el VHC. Este virus se transmite por exposición parenteral a sangre o productos hemáticos contaminados. Su plazo de incubación del oscila entre 14 y 160 días, con una media de 7 semanas.¹⁰ La mayoría de las personas con el VHC adquirieron su infección a través de las siguientes vías: (1) transfusión de sangre o productos hemáticos antes de 1992 (antes de que se estableciera el análisis rutinario de las reservas de sangre en los EE.UU.) o (2) consumo de drogas intravenosas. El uso de drogas inyectables representa 2/3 de todas las infecciones nuevas.³⁸ Los CDC recomiendan la realización de pruebas del VHC en función del riesgo de infección.³⁹ Estos factores de riesgo pueden reconocerse mediante una buena batería de preguntas en más del 90% de los casos.⁴⁰

FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR EL VHC

- Antecedentes de consumo de drogas inyectables
- Receptores de factores coagulantes preparados antes de 1992
- Pacientes de hemodiálisis
- Receptores de sangre u órganos sólidos antes de 1992
- Problemas de hígado sin diagnosticar
- Bebés de madres infectadas, cuando cumplen 12-18 meses
- Trabajadores del Sistema de Sanidad Pública tras una exposición accidental

Factores de riesgo individuales

La transmisión vertical afecta al 5% de los bebés de mujeres infectadas por el VHC.³⁹ Parece que no hay diferencias en las tasas de transmisión entre partos por cesárea y partos vaginales para las madres no coinfectadas con el VIH.⁴¹ El parto por cesárea está asociado a un menor riesgo de transmisión solamente en madres coinfectadas con el VIH.⁴² Casi todos los bebés infectados con el VHC durante el parto no presentan síntomas. No debe hacerse la prueba del VHC hasta que cumplan 12-18 meses, ya que es entonces cuando desaparecen los anticuerpos transmitidos por la madre.

El contagio por vía sexual se produce principalmente en personas que mantienen relaciones sexuales de alto riesgo, como tener múltiples parejas y prácticas violentas y lesivas.^{3,43} El riesgo de transmisión del VHC entre parejas monógamas es raro.^{44,45} Un reciente estudio prospectivo de 10 años sobre parejas heterosexuales monógamas de sujetos VHC positivos, que afirmaron no practicar el coito anal, ni el coito vaginal durante la menstruación, ni utilizar preservativos ni tener aventuras extramatrimoniales y que recibieron instrucciones para no compartir artículos de

uso personal como cepillos de dientes, cuchillas de rasurar y cortaúñas, reveló una tasa de transmisión de 0,37 por 1.000 personas-años.⁴⁵ Curiosamente, de las 3 personas que se infectaron con el VHC durante el estudio, una se pinchó con una jeringa de un paciente coinfectado con el VHC/VIH, otra tenía un implante dental y la tercera, que no presentaba ningún otro factor de riesgo, portaba una cepa de VHC diferente a la de su pareja. Los autores concluyeron que “el riesgo de transmisión del VHC por vía sexual es extremadamente bajo o incluso nulo”.⁴⁵

Otras fuentes de infección por vía percutánea que se han identificado, aparte del consumo de drogas intravenosas, son el consumo de cocaína intranasal, los tatuajes y el piercing corporal, aunque no está bien estudiada la frecuencia de transmisión de estas vías.^{3,46-48}

El riesgo ocupacional del VHC en personas que trabajan en centros médicos, servicios de emergencia y de higiene pública después de la exposición por vía percutánea a sangre VHC positiva se considera bajo. Un estudio sobre el riesgo de transmisión entre el personal sanitario reveló un riesgo promedio del 1,8%.⁴⁹ Los CDC han hallado que cerca del 1% del personal hospitalario presenta anticuerpos al VHC.⁵⁰

En los EE.UU., se calcula que existen 200.000 pacientes infectados por el VHC y el VIH.¹⁸¹ El porcentaje de coinfecciones es más elevado en personas que adquirieron el VIH mediante productos hemáticos y drogas intravenosas que entre las infectadas por vía sexual.¹⁸¹ Actualmente, el VHC es la primera causa de fallecimiento en los pacientes con el VIH.¹⁸² Todos los sujetos con el VIH deben hacerse la prueba del VHC y del VHB.

Asimismo, todos los pacientes con el VHB deben hacerse la prueba del VHC y del VIH. Tanto el VHB como el VHC se transmiten por vía parenteral, por lo cual la coinfección no es rara, en especial entre consumidores de drogas intravenosas y habitantes de algunas zonas geográficas como Asia, donde existe una elevada prevalencia tanto de VHB como de VHC.¹⁸³ La coinfección por el VHB y el VHC hace que la enfermedad hepática avance con mayor rapidez y sea más grave que cualquiera de las infecciones por separado, causando incluso un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular.¹⁸³⁻¹⁸⁵

En los EE.UU. emigran todos los años alrededor de 240.000 personas procedentes de Asia.¹⁸⁶ Según el censo estadounidense del año 2000, existen unos 12 millones de asiáticos e isleños del Pacífico que residen en el país.¹⁸⁷ En la mayor parte de Asia, la prevalencia de infección por el VHC es del 2-6%, y la de infección por el VHB es del 8-10%.^{188,189} No se conoce la tasa de prevalencia del VHC en asiáticos residentes en los EE.UU., pero se cree que es bastante más alta que la de los blancos y que se acerca mucho a la prevalencia del VHC en sus países de origen, que es 3 veces más alta que la tasa del 1,8% calculada para los EE.UU.¹⁹⁰ La mayor parte de los asiáticos con el VHC se infectaron a corta edad debido a la falta de higiene en entornos sanitarios (como la reutilización de jeringas y otros suministros médicos por carencias materiales) o a través de transfusiones de sangre, y en consecuencia, presentan un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo, como cáncer de hígado.¹⁹⁰ Por ello, conviene que el médico solicite la prueba de la hepatitis C para los asiáticos residentes en los EE.UU. que nacieron en zonas donde el VHC es endémico.

DIAGNÓSTICO DEL VHC

Una vez que el médico de atención primaria (MAP) ha identificado un factor de riesgo, lo primero que debe hacer es solicitar la prueba del VHC mediante un ensayo de inmunoenzimático (EIA) para detectar los anticuerpos frente al VHC. El EIA actual es un ensayo de tercera generación con una especificidad de más del 99%.⁵¹ Es posible que ofrezca un resultado falso negativo en pacientes sometidos a hemodiálisis o en sujetos inmunodeprimidos, por lo que para este grupo lo mejor es solicitar un análisis de ARN. Los anticuerpos frente al virus son detectables entre las semanas 4-10 tras la infección.²⁰ La prueba no puede distinguir si la infección es nueva, crónica o antigua. Tampoco confiere ningún efecto protector.

El método de confirmación preferible es el ensayo de ARN del VHC.⁵¹ Este sí permite detectar la presencia o ausencia del propio virus (no de los anticuerpos frente al mismo). El ARN del VHC es detectable entre 1-3 semanas después de la infección.³ Existen dos tipos de ensayos de ARN del VHC: el cualitativo y el cuantitativo. Los resultados de la prueba cualitativa indican si ésta ha dado positivo o negativo. Sin embargo, no sirven para determinar la carga viral. Los resultados de la prueba cuantitativa se presentan señalando la cantidad de carga viral en UI/ml.

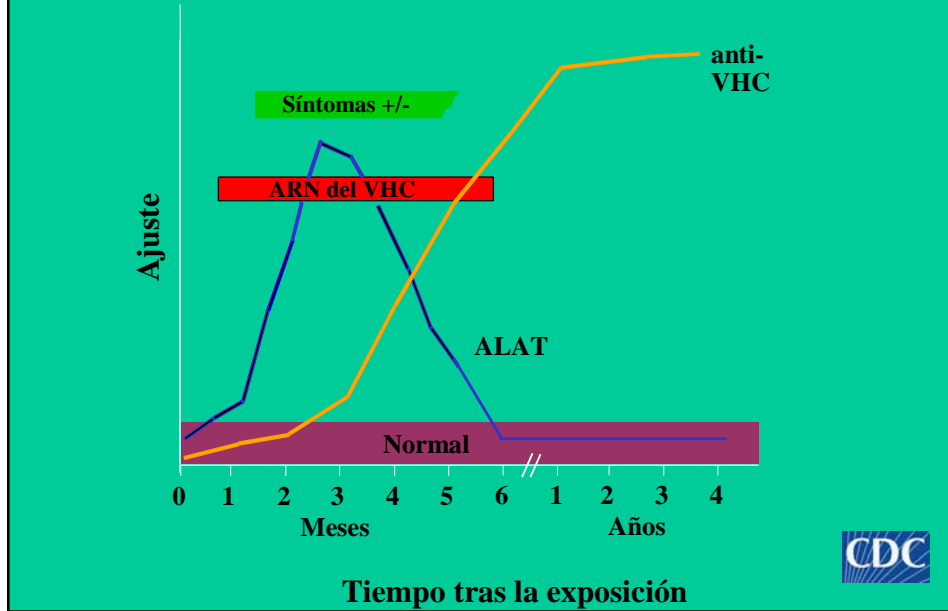
INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA DE ANTICUERPOS AL VHC Y LA DEL ARN DEL VHC⁵³

- Anticuerpos **negativa** y ARN **negativa** = no infección
- Anticuerpos **positiva** y ARN **positiva** = infección aguda o crónica
- Anticuerpos **negativa** y ARN **positiva** = infección inicial aguda o infección crónica en un sistema inmunodeprimido
- Anticuerpos **positiva** y un ARN **negativa** = infección resuelta, anticuerpos falsa positiva, viremia baja o intermitente, o anticuerpos adquiridos pasivamente

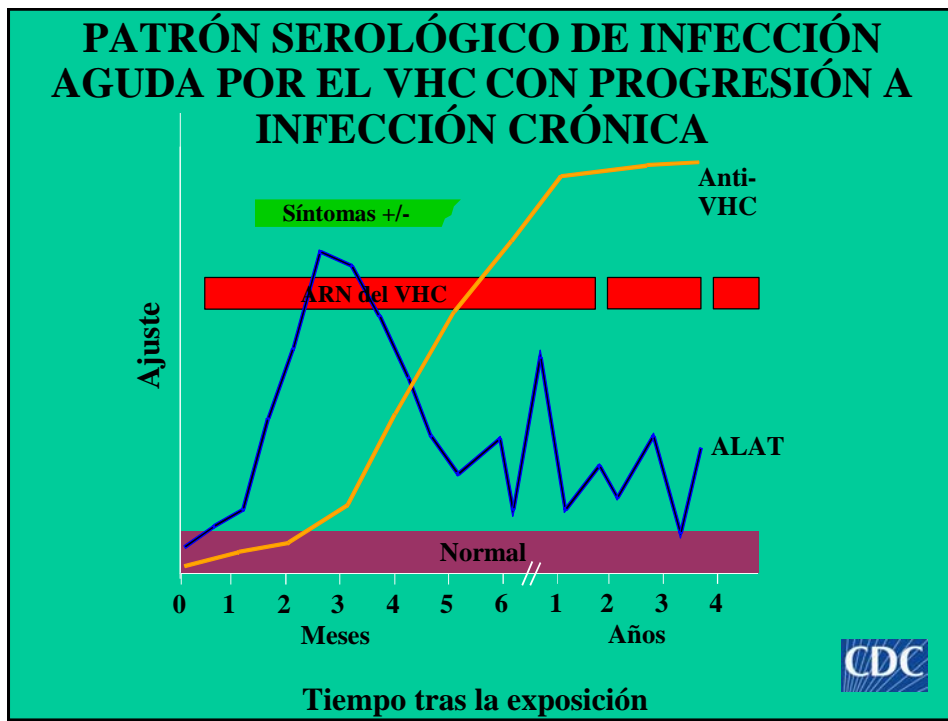
En el pasado, se recomendaba confirmar todos los resultados positivos de la prueba de anticuerpos mediante un análisis cualitativo del ARN, ya que éste era el más sensible. Hoy en día, con la aparición de ensayos de ARN cuantitativos muy sensibles, que ofrecen umbrales mínimos de detección equivalentes a los cualitativos (como el Quest HeptimaxTM, capaz de detectar hasta 5 UI/ml), el MAP puede elegir este método para determinar el ARN si su laboratorio local cuenta con él.

El MAP puede establecer el diagnóstico de VHC empleando tanto la prueba de anticuerpos al VHC como la del ARN del VHC.

PATRÓN SEROLÓGICO DE INFECCIÓN AGUDA POR EL VHC CON RECUPERACIÓN



PATRÓN SEROLÓGICO DE INFECCIÓN AGUDA POR EL VHC CON PROGRESIÓN A INFECCIÓN CRÓNICA



EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON EL VHC

Una vez que el MAP ha establecido el diagnóstico de VHC, es necesario realizar una evaluación más detallada del paciente. Mediante la identificación de los factores de riesgo, el MAP puede determinar cuándo se produjo la infección. Esto es importante, porque cuanto más tiempo haya estado infectado, más probabilidades existen de padecer fibrosis y sus complicaciones.

El MAP también debe determinar si existen contraindicaciones para iniciar el tratamiento con interferón pegilado (peginterferón) y ribavirina, así como evaluar otras comorbilidades. Anteriormente, las contraindicaciones se dividían en dos tipos: absolutas y relativas. Ahora que ya ha pasado algún tiempo desde que empezaron a utilizarse el peginterferón y la ribavirina, muchas contraindicaciones que se consideraban absolutas han pasado a ser relativas.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA EL TRATAMIENTO ANTI-VHC

- Embarazo o pacientes que no utilicen 2 métodos anticonceptivos: la ribavirina es teratogénica (causa defectos fetales)
- Trastorno psiquiátrico mal controlado: el peginterferón puede causar o agravar la depresión y llevar a intentos de suicidio y a otras enfermedades mentales
- Cardiopatía coronaria sintomática o mal controlada: la anemia derivada de la ribavirina puede provocar isquemia
- Trasplantes de riñón y corazón: mayor riesgo de rechazo absoluto del órgano con el uso de interferón
- Disfunción o insuficiencia renal con una eliminación de creatinina inferior a 50 ml/min: estos pacientes no pueden tomar ribavirina porque ésta se elimina a través de los riñones;⁶⁴ en este caso, pueden seguir tratamiento con la monoterapia de peginterferón

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS PARA EL TRATAMIENTO ANTI-VHC

- **Antecedentes de depresión mayor continuada:** estos pacientes deben ser evaluados, tratados y aprobados por un psiquiatra antes de comenzar la terapia anti-VHC, y deben recibir seguimiento psiquiátrico durante el tratamiento
- **Antecedentes de depresión leve en el pasado o depresión moderada actual:** los antidepresivos son eficaces tanto para prevenir este tipo de depresión como para tratarla. El MAP puede estabilizar a estos pacientes con antidepresivos antes de comenzar la terapia anti-VHC, lo que facilitará el inicio y finalización del tratamiento
- **Cirrosis descompensada:** solamente debe tratarse en un centro de trasplantes porque existe riesgo de agravar la insuficiencia hepática
- **Enfermedades autoinmunitarias:** el interferón agrava las enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, tales como la enfermedad tiroidea autoinmunitaria o el lupus. Si este tipo de pacientes reciben seguimiento por parte del endocrino o el reumatólogo, casi siempre pueden comenzar y finalizar la terapia anti-VHC
- **Antecedentes de cardiopatía coronaria:** estos pacientes deben someterse a una prueba de esfuerzo y a una evaluación con el cardiólogo para asegurarse de que van a soportar la anemia provocada por la ribavirina si ésta se produce
- **Abuso activo de drogas:** un grupo muy difícil de tratar. Es preferible tratar a estos pacientes en un programa de desintoxicación antes de comenzar el tratamiento anti-VHC. El abuso continuado de las drogas está asociado a un mal cumplimiento terapéutico, a trastornos psiquiátricos coexistentes y a un mayor riesgo de reinfección (drogas intravenosas y cocaína nasal). Se han constatado casos de tratamiento eficaz en este tipo de pacientes en entornos académicos con un atención psicológica intensiva^{3,65}
- **Hemoglobinopatías, neutropenia preexistente (<1.500 linfocitos/mm³), anemia preexistente (hemoglobina <12g/dl en mujeres y <13g/dl en hombres), y trombocitopenia preexistente (<100.000 linfocitos/mm³):** anteriormente, había contraindicaciones absolutas debido a la posibilidad de anemia provocada por la ribavirina y el interferón, y por la neutropenia y trombocitopenia que podía causar el interferón. Con la creciente experiencia en el control de la citopenia y la llegada de los factores de crecimiento, muchos gastroenterólogos y hepatólogos ya tratan a este grupo de pacientes.

Sería útil que el MAP realizara un perfil analítico completo del paciente antes de remitirlo al gastroenterólogo o hepatólogo . Esto permitiría al especialista atenderle mejor en la primera consulta médica.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON EL VHC MEDIANTE PRUEBAS ANALÍTICAS

- Un hemograma completo (análisis de sangre)
- Tiempo de la protrombina (TP), índice internacional normalizado (IIN), y un tiempo parcial de tromboplastina (TPT)
- Un panel químico completo que incluya la ASAT, la ALAT, la bilirrubina total y la directa
- Hormona estimulante de la tiroides, o tirotrópina (TSH)
- Prueba serológica del VIH y del antígeno de superficie de la hepatitis B para comprobar si existe coinfección
- Grupo de pruebas de hepatopatía crónica para determinar si hay alguna enfermedad hepática coexistente:
 - Hierro, capacidad de unión del hierro y ferritina
 - Anticuerpos antinucleares, frente a músculos lisos y antimitocondriales
 - Ceruloplasmina
 - Alfa-1 antitripsina
 - Alfa-fetoproteína
- Genotipo del VHC
- Prueba cuantitativa del ARN del VHC si aún no se ha realizado
- Prueba completa de anticuerpos a la hepatitis A y anticuerpos centrales y superficiales a la hepatitis B para comprobar la inmunidad. Si el resultado de alguna es negativo, los CDC recomiendan la vacunación para prevenir la coinfección que podría agravar la hepatopatía causada por el VHC⁵⁴
- Examen oftalmológico realizado por el MAP. Todos los diabéticos e hipertensos deben consultar al oftalmólogo si no han ido en los últimos 6 meses, para someterse a una exploración de la retina que sirva como referencia inicial
- Prueba de embarazo a todas las mujeres en edad fértil, a no ser que su pareja esté vasectomizada
- Un ECG y una prueba de esfuerzo para todos los pacientes mayores de 50 años

El MAP debe dejar a juicio del especialista si se realiza una biopsia hepática antes de comenzar el tratamiento. En el pasado, la mayor parte de los especialistas recomendaban la biopsia para casi todos los pacientes VHC positivos. Independientemente de la concentración de ALAT, la biopsia hepática proporciona información sobre el pronóstico que puede ayudar a los pacientes a tomar decisiones fundadas sobre si deben iniciar el tratamiento o no.^{3,20,25,84} Hoy en día, todavía se suele recomendar la biopsia, pero algunos médicos no la consideran necesaria si los genotipos son el 2 o el 3, ya que estos presentan una elevada respuesta al tratamiento.³

ASESORAMIENTO DE LOS PACIENTES CON EL VHC

Una vez que se ha diagnosticado el VHC, el MAP debe asesorar al paciente para prevenir la transmisión del VHC a otras personas. El Panel de Consenso de los CDC y los NIH de los EE.UU. han divulgado sus recomendaciones sobre lo que debe decirse al paciente.^{3,54,55}

QUÉ DEBE DECIR AL PACIENTE CON EL VHC^{3,54,55}

- No done sangre, órganos para trasplantes, otros tejidos ni semen
- No comparta artículos personales que puedan contener su sangre:
 - Cepillos de dientes
 - Instrumentos dentales
 - Equipo de manicura y pedicura
 - Cuchillas de rasurar
- Cúbrase los cortes y lesiones abiertas
- El VHC no se transmite mediante estornudos, abrazos, toses, alimentos o bebidas, ni por compartir cubiertos o vasos, ni por contactos sociales
- Las personas con el VHC no deben ser excluidas del lugar de trabajo, la escuela, los juegos, el cuidado de los niños ni otras situaciones por estar infectadas con el VHC
- Si consume drogas ilegales, déjelas
 - Si continúa consumiéndolas, entre en un programa de desintoxicación y no reutilice ni comparta las jeringas y agujas
- Los pacientes que no sean candidatos al tratamiento, tengan pareja y sean capaces de concebir, deben utilizar condones de látex si tienen múltiples parejas sexuales o relaciones esporádicas con otras personas. No es necesario emplear condones en el caso de parejas monógamas estables, pues el riesgo de contagio es sumamente bajo
- Para quienes sean candidatos al tratamiento, tengan pareja y sean capaces de concebir, comience empleando 2 métodos anticonceptivos a fin de evitar el embarazo (la ribavirina es teratogénica)

Remedios herbales

Parece que todos los pacientes diagnosticados con el VHC muestran interés en los remedios herbales. Un análisis de 110 artículos bibliográficos sobre el empleo de terapias alternativas como tratamiento de la hepatitis C, publicado en el año 2003, reveló que solamente había 13 estudios aleatorizados que cumplían los criterios de inclusión, y que ninguno de los ensayos

clínicos estaba bien diseñado para demostrar la eficacia de la terapia alternativa como tratamiento del VHC.⁵⁶

Casi todos los pacientes preguntan sobre el cardo mariano. El ingrediente activo de esta planta (*Silybum marianum*) es la silimarina. La silimarina parece tener propiedades antioxidantes y antifibróticas.⁵⁷⁻⁵⁹ Un análisis de los estudios publicados sobre el tratamiento de la hepatopatía crónica con cardo mariano halló 1.726 artículos, pero solamente 14 de ellos eran aleatorizados y comparativos (con grupos de control).⁶⁰ Un metanálisis de estos últimos reveló que, aunque el cardo mariano resultó inocuo y bien tolerado, no produjo un descenso de la mortalidad ni una mejora de la histología hepática ni de los marcadores bioquímicos de la función hepática.⁶⁰ Los autores concluyen que no existen suficientes pruebas para recomendar el cardo mariano como tratamiento de la hepatopatía crónica.⁶⁰

Los otros remedios herbales por los que preguntan con frecuencia los pacientes son los compuestos chinos. Un reciente ensayo aleatorizado sobre pacientes estadounidenses con el VHC que emplearon una combinación de remedios chinos comunes en Asia para tratar la hepatitis crónica no encontró ninguna ventaja terapéutica en el uso de estos compuestos.⁶¹ No se observaron mejoras en cuanto a la carga viral, la calidad de vida ni los resultados químicos relativos al hígado.

Debe preguntarse a todos los pacientes con el VHC sobre los remedios herbales que toman de un modo que no resulte amenazador ni demuestre prejuicios sobre este tipo de terapia.⁶² Es importante indicar a los pacientes que los remedios herbales no están sujetos a las regulaciones de la FDA para determinar su inocuidad, eficacia, pureza y potencia, y que muchas hierbas son tóxicas para el hígado. Antes de recomendar este tipo de remedios como tratamiento del VHC, es preciso llevar a cabo ensayos clínicos que evalúen la eficacia, las interacciones medicamentosas y la toxicidad de estos compuestos.⁶³

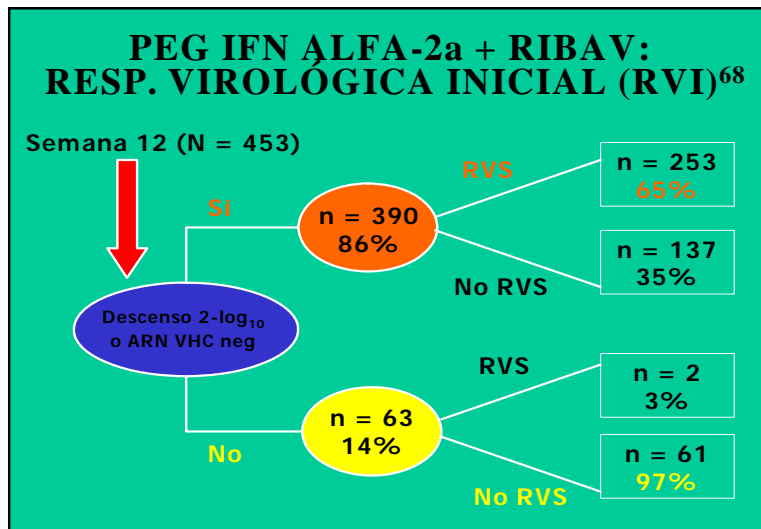
TRATAMIENTO DEL VHC

Papel del MAP durante el tratamiento

El MAP debe comprender las estrategias terapéuticas actuales contra el VHC. El objetivo principal del tratamiento es la erradicación permanente del VHC. Si el ARN del VHC es indetectable (mediante un ensayo con sensibilidad para detectar 50 UI/ml o menos) 6 meses después de finalizar la terapia, significa que el paciente ha logrado una respuesta virológica sostenida (RVS).^{3,44} **El tratamiento de referencia para del VHC es peginterferón más ribavirina.** Existen dos tipos de peginterferón aprobados por la FDA para el VHC: el peginterferón alfa-2a (Pegasys®) y el peginterferón alfa-2b (Peg-Intron®). La creciente experiencia con las 2 politerapias de peginterferón y ribavirina y la experiencia con de interferón estándar más ribavirina indican que es muy improbable que se produzca una recaída después de alcanzar la RVS.⁶⁶⁻⁶⁹ Por ello, muchos médicos consideran que la RVS es sinónimo de “curación”.

El segundo objetivo del tratamiento es la mejora histológica de la inflamación y la fibrosis hepática para evitar que la fibrosis desemboque en cirrosis, prevenir la descompensación y alejar la posibilidad de CHC.⁷⁰ La mejora histológica no sólo se produce en quienes eliminan el virus, sino también en los que no logran erradicarlo.^{71,72} La mejora más notable se observa en quienes alcanzar una RVS.⁷² Los estudios han mostrado que tanto la politerapia de peginterferón más ribavirina como la monoterapia de interferón estándar reducen la morbimortalidad, probablemente disminuyendo la tasa de cirrosis y evitando la aparición de CHC.^{71-77,177} Un reciente estudio prospectivo de cohortes realizado en Japón sobre pacientes cirróticos con el VHC reveló que quienes recibieron tratamiento con interferón presentaron una menor incidencia de CHC y una mayor tasa de supervivencia que los pacientes sin tratamiento.¹⁷⁷

Otra estrategia terapéutica importante que debe comprender el MAP es el valor de la respuesta virológica inicial (RVI).^{78,79} La RVI se produce cuando el ARN del VHC, determinado 12 semanas después de comenzar el tratamiento, no es detectable o ha descendido en 2 logocopias como mínimo (cien veces más bajo) con respecto al punto inicial. El primer estudio de peginterferón alfa-2a más ribavirina mostró que, en los pacientes que **no** logran una RVI, la probabilidad de alcanzar la RVS al final de la terapia es de sólo un 3%.⁶⁸ Por lo tanto, los pacientes que no logran una RVI tienen muy pocas probabilidades de llegar a alcanzar la RVS, y se puede interrumpir el tratamiento a partir de esa primera determinación. En cambio, entre los pacientes que logran una RVI, el 65% alcanza la RVS,⁶⁸ por lo que es adecuado continuar con el tratamiento. Un análisis retrospectivo del primer estudio sobre peginterferón alfa-2b más ribavirina mostró resultados parecidos.⁷⁹



Se han identificado múltiples factores previos al tratamiento que permiten pronosticar la respuesta terapéutica.

FACTORES PRONÓSTICOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO^{20,80}

- Genotipo 2 ó 3
- Carga viral baja (<800.000 UI/ml)
- Edad <40
- Peso corporal <75 kg
- Sexo femenino
- Ausencia de fibrosis en puente y cirrosis en la biopsia

Grupos de población especiales

Hepatitis C Aguda: Dado que la mayor parte de los casos de hepatitis C aguda son asintomáticos, a menudo no se diagnostica correctamente esta enfermedad. La mayoría de los pacientes con el virus crónico no tienen antecedentes de hepatitis aguda. Dado que casi todos los casos actuales afectan a consumidores de drogas intravenosas, los estudios sobre el tratamiento son difíciles de diseñar y llevar a cabo.^{161,162} Un estudio alemán prospectivo centrado en el curso natural de la hepatitis C aguda halló que los pacientes sintomáticos con esta dolencia presentaban ictericia (68%), síntomas parecidos a los de la gripe (55%), oscurecimiento de la orina y aclaramiento de las heces (39%), náuseas (34%) y dolor en el cuadrante superior derecho (25%).¹⁶³ Estos pacientes sintomáticos mostraron una tasa de eliminación espontánea del virus del 52%, que en general apareció 3 meses después del inicio de los síntomas, y que no se observó pasadas 12 semanas. Por otra parte, los pacientes asintomáticos acabaron teniendo VHC crónico

el 100% de las veces. Los autores concluyeron que los sujetos con hepatitis C aguda que son sintomáticos deben recibir tratamiento sólo si son ARN positivos tras 3 meses de observación, mientras que los pacientes asintomáticos deben tratarse en cuanto sean diagnosticados.¹⁶³

Un reciente ensayo clínico estadounidense evaluó el tratamiento anti-VHC comparando 24 semanas de peginterferón más ribavirina frente a la monoterapia de peginterferón y frente a un grupo de control con pacientes no tratados.¹⁶⁴ Se logró la RVS en el 85% de los integrantes del grupo de peginterferón más ribavirina, en el 80% de los sujetos que tomaron peginterferón solamente y en el 36% de los participantes en el grupo de control. Un ensayo clínico alemán, que empleó peginterferón solo durante 24 semanas, mostró una RVS del >90%.¹⁶⁵ Otro reciente estudio italiano halló que el 39% de los pacientes con hepatitis C aguda resultaron ARN negativos a las 12 semanas de la infección.¹⁶⁶ Los pacientes restantes fueron tratados con peginterferón alfa-2b durante 24 semanas y realizaron un seguimiento posterior durante 12 meses más. El 94% alcanzó la RVS, que permaneció sin cambios en el seguimiento realizado 1 año después. Por lo tanto, parece innecesario emplear ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C aguda si éste se inicia a los 3 meses de la infección.¹⁶¹

Es posible que el MAP se encuentre con pacientes que presentan hepatitis C aguda después de un pinchazo con una jeringa, de haberse dado cuenta de que han estado expuestos al virus, o porque tienen síntomas claros de hepatitis aguda.¹⁶² Aunque es necesario realizar más investigaciones, parece desprenderse de los estudios mencionados que es prudente tratar a los pacientes con hepatitis C aguda que siguen siendo ARN positivos 3 meses después de la infección con dosis estándar de peginterferón durante 24 semanas para prevenir la aparición de hepatitis C crónica.

ALAT normal: Los niveles de ALAT en suero no sirven para determinar el grado de inflamación y daño hepáticos.^{3,167} Alrededor del 30% de los pacientes con el VHC tienen una concentración normal de ALAT.¹⁶⁸ Se ha demostrado que este tipo de pacientes logran una RVS con interferón y ribavirina comparable a los que tienen elevada la ALAT.¹⁶⁹ Dos recientes estudios han demostrado la eficacia de peginterferón alfa-2a y ribavirina en pacientes con un nivel normal de ALAT.^{170,171} Por lo tanto, debe evaluarse a los pacientes para recibir tratamiento (incluso con biopsias hepáticas) tanto si tienen la ALAT elevada como si la tienen normal.

Afroamericanos: Los afroamericanos tienen una prevalencia de VHC 2 ó 3 veces más alta que la de los blancos, y también son portadores del genotipo 1 en mayor proporción (90%) que los blancos (70%).^{2,172, 173} Se piensa que estos porcentajes más altos entre afroamericanos se deben a que corren más riesgo de exponerse al virus.¹⁷²

Además, los afroamericanos presentan una tasa de respuesta terapéutica más baja que los blancos no hispanos.^{172,174-176} Un reciente estudio sobre afroamericanos y blancos con el genotipo 1 tratados con peginterferón alfa-2a y ribavirina hallaron una tasa de RVS en los afroamericanos del 26%, frente al 39% entre los blancos.¹⁷⁴ Una RVI negativa entre los afroamericanos tiene un valor pronóstico de los resultados negativos de RVS del 100%. Pero por otro lado, se observó que un 22% de los pacientes afroamericanos lograron mejoras histológicas a pesar de no haber alcanzado la RVS.

En otro estudio con 100 participantes afroamericanos y otros 100 blancos no hispanos tratados con peginterferón alfa-2b y ribavirina, donde el 98% de ambos grupos portaban el genotipo 1, los afroamericanos obtuvieron una RVS del 19%, mientras que los blancos no hispanos lograron el 52%.¹⁷⁶ Los autores observaron que el único factor pronóstico de respuesta al tratamiento era la raza. Los análisis multifactoriales revelaron que el cumplimiento de la terapia fue similar en ambos grupos, y no hubo otras diferencias sociodemográficas que explicaran la menor tasa de respuesta entre los afroamericanos. Se desconocen los mecanismos responsables de la menor tasa de respuesta a la terapia con interferón en este grupo de pacientes.

Dosificación de peginterferón más ribavirina

Como ya señalamos previamente, existen 2 tipos de peginterferón: peginterferón alfa-2a y peginterferón alfa-2b. El peginterferón es polietilenglicol (PEG) que se une de forma covalente al interferón. Esto produce una molécula de mayor tamaño que la del interferón original. Por ser más grande, tiene una semivida más larga, ya que su eliminación renal, proteólisis, eliminación celular e inmunogenicidad son más lentas. Por ello, la pegilación prolonga la duración de la actividad biológica.⁸¹ Esto permite utilizar pautas posológicas más espaciadas en el tiempo que con el interferón original. Tanto el peginterferón alfa-2a como el peginterferón alfa-2b están aprobados por la FDA para utilizarse una vez por semana.

El peginterferón alfa-2a consta de una cadena ramificada de polietilenglicol que da lugar a un peginterferón con un peso molecular de 40 kilodaltones. Esta molécula tan grande posee un volumen de distribución muy pequeño (el volumen de líquido en el que se distribuye un fármaco). Esto hace que la distribución esté limitada al sistema circulatorio y a órganos con mucha perfusión vascular, como el hígado. Dado que todos los sujetos adultos tienen aproximadamente el mismo volumen de sangre (unos 5 litros), la dosis de peginterferón alfa-2a es la misma para todos los pacientes, independientemente de su peso corporal.

El peginterferón alfa-2b tiene una cadena de polietilenglicol lineal, lo que da lugar a un peginterferón con un peso molecular de 12 kilodaltones. Esta molécula posee un volumen de distribución amplio con distribución extensa por los tejidos y una concentración más baja en plasma que en los tejidos. Por ello, es preciso determinar la dosis correcta en función del peso corporal de cada paciente.

Hasta ahora, no se ha encontrado ninguna ventaja farmacológica en administrar dosis de peginterferón alfa-2b en función del peso corporal con respecto a las dosis fijas de peginterferón alfa-2a.⁸² Las diferencias de dosis entre los 2 peginterferones simplemente reflejan las diferencias farmacocinéticas de ambos medicamentos.

Hasta la fecha, no existen datos publicados acerca de ensayos clínicos que hayan comparado directamente ambos peginterferones más ribavirina. Los resultados del estudio clínico esencial sobre peginterferón alfa-2b⁶⁷ y de los 2 ensayos esenciales sobre peginterferón alfa-2a^{68,69} han arrojado tasas de respuesta parecidas y reacciones adversas similares.^{20,84}

COMPARACIÓN ENTRE LOS 2 PEGINTERFERONES⁶⁷⁻⁶⁹

- Los 2 ensayos sobre **peginterferón alfa-2a más ribavirina** demostraron:
 - Con 48 semanas de tratamiento, una RVS global del 56%⁶⁸ y el 61%⁶⁹
 - Una RVS para el genotipo 1 del 46%⁶⁸ y el 51%⁶⁹
 - Una RVS para los genotipos 2 y 3 del 76%⁶⁸ y el 78%⁶⁹
- El ensayo sobre **peginterferón alfa-2b más ribavirina** mostró:⁶⁷
 - Con 48 semanas de terapia, una RVS global del 54%
 - Una RVS para el genotipo 1 del 42%
 - Una RVS para los genotipos 2 y 3 del 82%

El Panel de Consenso de los NIH publicado en 2002 recomendaba tratar a los portadores de los genotipos 2 y 3 con 800 mg de ribavirina al día más peginterferón durante 24 semanas, basándose en los resultados del ensayo esencial sobre peginterferón alfa-2a que indican que los genotipos 2 y 3 responden igual de bien a 800 mg de ribavirina al día durante 24 semanas que a 1000-1200 mg de ribavirina al día durante 48 semanas.^{3,69} Este mismo estudio clínico también demostró que, para el genotipo 1, la dosis óptima de ribavirina es de 1000 mg al día si el peso corporal es <75 kg, y de 1200 mg al día si el peso es >75 kg, y que la duración óptima de la terapia es de 48 semanas.⁶⁹ Un análisis retrospectivo del ensayo esencial sobre peginterferón alfa-2b y ribavirina halló que la dosis de ribavirina empleada había sido subóptima (800 mg) y que los pacientes que lograban las tasas más elevadas de RVS fueron los que recibieron 10,6 mg/kg de ribavirina como mínimo.^{67,84} Basándose en este análisis y en los ensayos esenciales sobre peginterferón alfa-2a y ribavirina, la Agencia Europea del Medicamento aprobó la dosificación de ribavirina en función del peso corporal para los dos peginterferones.⁶⁷⁻⁶⁹

En los EE.UU., la dosis más empleada actualmente para ambos peginterferones más ribavirina difiere de la dosis aprobada por la FDA, pero está respaldada por los 3 ensayos esenciales.⁸⁴

DOSIS DE LOS DOS PEGINTERFERONES MÁS RIBAVIRINA⁸⁴

- **Peginterferón alfa-2a:** 180 ug s.c. (subcutáneo) una vez por semana
- **Peginterferón alfa-2b:** 1.5 ug/kg s.c. una vez por semana
- **Ribavirina para el genotipo 1:**
 - Para un peso <75 kg: 1000 mg/día v.o. (vía oral) divididos en 2 dosis
 - Para un peso >75 kg: 1200 mg/día v.o. divididos en 2 dosis
- **Ribavirina para los genotipos 2 y 3:** 800 mg/día v.o. divididos en 2 dosis

Cómo ayudar al paciente a finalizar el tratamiento

El tratamiento de la hepatitis C con peginterferón más ribavirina es complejo y difícil de llevar a buen término. Requiere que el paciente se administre las inyecciones, tome pastillas, se haga muchos análisis de sangre, vaya con mucha frecuencia a la consulta médica y soporte múltiples efectos secundarios. Una vez que el paciente ha comenzado la terapia, el objetivo tanto para el MAP como para el gastroenterólogo o hepatólogo debe ser ayudar al paciente a finalizar el ciclo **completo** de tratamiento, no sólo comenzarlo. El análisis de los estudios centrados en el VHC y los realizados con el VIH indican que los pacientes que toman >80% de las dosis prescritas son los que obtienen una mejor respuesta terapéutica (regla del 80/80/80).^{67-69,78,85,88}

REGLA DEL 80/80/80

- >80% de la dosis prevista de peginterferón
- >80% de la dosis prevista de ribavirina
- >80% de la duración recomendada

El cumplimiento de la terapia en las 12 primeras semanas es fundamental. Las reducciones en las dosis, en especial de ribavirina, disminuyen la probabilidad de alcanzar una RVI y, por lo tanto, de lograr la RVS¹⁷⁹.

Cumplimiento Terapéutico y Respuesta Viroológica Inicial (RVI)¹⁷⁹

PEG IFN alfa-2b (12 sem)	RBV (12 sem)	n	RVI (72%)
≥80%	≥80%	324/405	80%
	<80%	3/5	60%
<80%	≥80%	38/54	70%
	<80%	15/46	33%

El objetivo del tratamiento para **todos** los pacientes debe ser que tomen el 100% de las dosis prescritas (regla del 100/100/100). El MAP debe ayudar al paciente a cumplir su tratamiento para lograr esta meta.

NORMA DEL 100/100/100 PARA EL TRATAMIENTO ANTI-VHC

- 100% de la dosis prevista de peginterferón
- 100% de la dosis prevista de ribavirina
- 100% de la duración planificada

El cumplimiento de la medicación con peginterferón y ribavirina no es asunto sencillo, ya que se trata de una terapia con muchos efectos secundarios. Hemos comprobado que hay 2 estrategias que mejoran el cumplimiento terapéutico. La primera, que consiste en crear un fuerte vínculo de afecto y confianza entre el paciente, todos los médicos y el personal de enfermería, es de capital importancia. **Hable** con su paciente. Facilite la comunicación abierta entre usted, la plantilla médica y el paciente. Es importante resaltar los aspectos positivos, no los negativos, cada vez que vea al paciente en consulta. Es necesario informarle claramente sobre su enfermedad, la medicación y los efectos secundarios **antes** de que comience el tratamiento. Asimismo, es importante insistir en la importancia del cumplimiento terapéutico y las consecuencias de no seguir bien el tratamiento. Se debe animar al paciente para que llame y consulte **cualquier** problema o duda. La información debe obtenerla de los médicos y enfermeros, **no** de Internet. El MAP debe ayudar al paciente con el VHC a **creer** en su tratamiento.

La segunda estrategia, tan importante como la primera, es el control riguroso de los efectos secundarios. Con ello, no sólo se ayuda a los pacientes a finalizar el tratamiento sin reducir las dosis, sino que además se ayuda a evitar graves complicaciones. Para identificar los efectos secundarios que vayan surgiendo, es fundamental monitorizar al paciente con regularidad. Casi todos los especialistas ven a los pacientes y piden pruebas analíticas a la semana 1, 2 y 4 del comienzo, y a partir de entonces, una vez al mes hasta finalizar la terapia. Es muy importante adelantar las fechas de revisión previstas si surgen problemas.

CONTROLES ANALÍTICOS

SEMANA	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	72
HEMOGRAMA/FÓRM. LEUCOCÍT	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PFH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EMBAR. SI FÉRTIL	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	MES X 6 POST-TRATAM.	
ARN VHC	X					X			X						X		X
TSH	X					X			X						X	X	

CONTROL DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas de la politerapia de peginterferón y ribavirina coinciden con el conjunto de efectos secundarios que provoca cada medicamento por separado. El uso conjunto de los dos fármacos no causa efectos sinérgicos o aditivos.

LOS EFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES DEL PEGINTERFERÓN

- Síntomas parecidos a los de la gripe
- Psiquiátricos
- Hematológicos
- Digestivos
- Reacciones en el punto de inyección
- Alopecia
- Toxicidad tiroidea

LOS EFECTOS SECUNDARIOS MÁS COMUNES DE LA RIBAVIRINA

- Anemia hemolítica
- Tos
- Disnea
- Erupción cutánea y prurito
- Anorexia
- Efectos teratogénicos

El control de estos efectos indeseados debe iniciarse incluso antes de comenzar el tratamiento anti-VHC. Como señalamos anteriormente, es necesario informar al paciente de los efectos secundarios esperables y de cómo van a tratarse. El paciente debe saber que las reacciones adversas suelen ser controlables. Esto les permitirá reconocerlas desde el principio para buscar atención médica con rapidez.

Anime al paciente a acogerse a la ley *Family Medical Leave Act* (FMLA), que le protege en caso de que no pueda acudir a trabajar cuando comience el tratamiento, y así evitará penalizaciones si pierde días de trabajo. Hemos comprobado que muchos pacientes se sienten mejor si dejan de trabajar la primera semana en que comienzan la terapia.

La deshidratación agudiza todos los efectos secundarios. Los estudios han revelado que el 75% de los estadounidenses padecen deshidratación crónica.⁸⁹ Incluso una deshidratación moderada ralentiza el metabolismo en un 3%. El principal desencadenante de la fatiga durante la jornada es la deshidratación. Un descenso del 2% en la concentración de agua corporal puede provocar problemas de memoria a corto plazo, dificultad para hacer cálculos matemáticos sencillos e incapacidad de concentrarse en una pantalla de computadora o una página impresa. Dado que el agua lubrica las articulaciones, la deshidratación puede ocasionar lumbalgias y dolores musculares y articulatorios.

Si se corrige la deshidratación, se aliviará la fatiga, se reducirán las molestias musculares y articulatorias, se acelerará el metabolismo y se mejorará la claridad mental. Por lo tanto, es muy importante prevenir la deshidratación. La ingesta óptima de líquidos en onzas líquidas es la mitad del peso del paciente en libras. Pero en la práctica, esto es muy difícil de conseguir. No todo el mundo puede beber una gran cantidad de agua. En cada consulta médica, recuerde a los pacientes que deben beber muchos líquidos. Además de agua, pueden consumir bebidas isotónicas como Gatorade® y otras bebidas sin cafeína.

Síntomas similares a los de la gripe

Los efectos secundarios de tipo gripal son muy comunes. Incluyen cefaleas, fiebre, escalofríos, artralgias y mialgias. Aparecen unas horas después de la inyección de peginterferón. Son más fuertes tras la primera dosis y suelen mejorar espontáneamente a la tercera o cuarta inyección. Los pacientes reaccionan mejor si se inyectan el peginterferón antes de acostarse la víspera del fin de semana, que suele ser el viernes por la noche. Pero si los días libres coinciden en medio de la semana, la inyección debe administrarse la víspera del primer día de descanso por la noche. La administración de peginterferón por la noche permite a los pacientes estar dormidos durante la peor parte de los síntomas.

Para aliviar los síntomas de tipo gripal puede tomarse paracetamol. Existe un concepto equivocado muy extendido de que los pacientes con el VHC no pueden tomar paracetamol. Se trata de un medicamento muy incomprendido. El artículo sobre el paracetamol de *The Medical Letter* señala lo siguiente:

“a las dosis normales entre personas sanas, el paracetamol prácticamente no causa efectos secundarios. Los daños hepáticos del paracetamol se deben principalmente a un solo metabolito tóxico, la N-acetil-p-benzoquinoneimina, que se forma por la oxidación del fármaco. A las dosis terapéuticas en sujetos sanos, la oxidación es una vía metabólica de poca envergadura, y el glutatión se conjuga y desactiva el metabolito tóxico. Hay pruebas contundentes de que las dosis recomendadas de paracetamol no provocan hepatotoxicidad ni siquiera en pacientes con alcoholismo crónico. [Concluyen que] el paracetamol es un analgésico eficaz que no ejerce prácticamente efectos secundarios excepto en casos de sobredosis”.⁹⁰

Dado que los efectos del paracetamol en el hígado dependen de la dosis ingerida, se puede utilizar sin riesgo alguno incluso en pacientes cirróticos.⁹⁰⁻⁹⁴ No presenta contraindicaciones, a las dosis terapéuticas, en pacientes con enfermedad hepática crónica estable.⁹⁵ Un comprimido de 500 mg de paracetamol media hora antes de la inyección y cada 4-6 horas a partir de entonces (sin exceder los 2 g/día en casos de cirrosis y fibrosis avanzada y los 3 g/día si no se padece cirrosis) puede tomarse con toda confianza y ayuda a aliviar los síntomas.⁹¹⁻⁹⁴ Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que sobrepasar estas dosis puede dar lugar a insuficiencia hepática e incluso resultar mortal.

También pueden tomarse AINE sin receta como el ibuprofeno, excepto cuando hay fibrosis y cirrosis avanzada, siempre que no se exceda la dosis recomendada. Nunca deben recomendarse AINE a pacientes con cirrosis y fibrosis avanzada donde la excreción de sodio a través de la orina se conserva gracias a la síntesis elevada de la prostaglandina en los riñones. Los AINE, al inhibir la síntesis de la prostaglandina en los riñones, empeoran la retención de sodio y pueden causar retención de líquidos e insuficiencia renal.^{93,94,96}

Para mitigar los síntomas, el médico puede recomendar al paciente una abundante ingesta de líquidos (**hidratación, hidratación, hidratación**), descanso prolongado durante el “fin de

semana” posterior a la inyección y evitar esfuerzos agotadores. Muchos pacientes se sienten mejor también dándose baños calientes.

Neuropsiquiáticos

Los síntomas de tipo neuropsiquiático en el VHC requieren una atención seria y meticulosa. Incluso antes del tratamiento, la incidencia de depresión entre los pacientes con el VHC es del 35%-57%.^{137,138} En los estudios esenciales se ha observado que el tratamiento con peginterferón provoca o agudiza la depresión en el 20%-30% de los pacientes tratados.⁶⁸⁻⁷⁰ Se ha demostrado que los sujetos con trastornos neuropsiquiáticos preexistentes son más sensibles a la depresión derivada del interferón.^{141,142} La depresión es el primer motivo aducido para abandonar el tratamiento anti-VHC.

No están claros los mecanismos exactos por los que el interferón provoca depresiones, pero la causa más probable es la estimulación de las citocinas que modulan el sistema serotoninérgico.¹³⁸ Se ha demostrado que el interferón activa la indoleamina 2,3-dioxigenasa, la cual disminuye la producción de 5-hidroxitriptamina (serotonina) reduciendo la concentración de su precursor, el triptófano.¹⁴²⁻¹⁴⁵ Estos estudios revelan que las concentraciones en plasma tanto de triptófano como de serotonina son más bajas en los pacientes tratados con interferón.^{142,145} Además, se ha vinculado la escasez de triptófano a la gravedad de la depresión durante el tratamiento con interferón.¹⁴³

Un estudio prospectivo que evaluó la incidencia de depresión mayor provocada por interferón halló que el plazo medio hasta la aparición de este trastorno era de 12,1 semanas desde el inicio del tratamiento.¹⁴⁵ El margen osciló entre 1 y 32 semanas, y la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados entre las 6-22 semanas. En casi todos los pacientes se observó una progresión rapidísima a depresión mayor en 2 semanas o menos tras el inicio de los primeros síntomas.

Otros síntomas neuropsiquiáticos observados con el interferón son cambios en el estado de ánimo, alteraciones cognitivas y de personalidad, así como ansiedad, enojo, hostilidad, fatiga, irritabilidad e insomnio.^{89,138,139} Los pacientes tratados con interferón pueden tener más problemas en sus relaciones interpersonales.¹³⁷ La fatiga es a menudo un síntoma de depresión. El insomnio también puede ser consecuencia de la depresión, ya que ésta puede alterar los patrones normales de sueño.

El control de la depresión en los pacientes con el VHC debe comenzar antes de iniciar el tratamiento y continuar a lo largo del mismo. Por ello, los MAP deben comprobar en cada visita médica con **cada uno** de sus pacientes si existe depresión, tanto antes como durante la terapia anti-VHC, aunque acudan a consulta con otros problemas que aparentemente no tengan nada que ver.

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE EFECTOS SECUNDARIOS NEUROPSIQUIÁTRICOS CAUSADOS POR EL INTERFERÓN

- Tristeza
- Llanto
- Falta de interés
- Inhibición social
- Sensación de culpa
- Pensamientos suicidas
- Lentitud psicomotriz
- Agitación
- Irritabilidad
- Agresividad
- Ansiedad
- Fragilidad emocional
- Insomnio
- Falta de concentración

Existe una gran variedad de instrumentos de detección eficaces pero extensos, como el *Inventario Beck sobre la Depresión* y la *Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)* que se emplean desde hace tiempo para diagnosticar la depresión en los estudios de investigación sobre el VHC y en trabajos universitarios. En la sala de consulta, tan preocupada por ahorrar gastos, el tiempo del médico con su paciente es muy limitado, y sin un ayudante de investigación que administre estos cuestionarios tan extensos, resulta demasiado complicado y pesado llevarlos a cabo en la consulta.

Lo que hemos hecho es modificar un instrumento de evaluación para adaptarlo a la consulta. Se trata de una entrevista oral con 2 preguntas pensadas para casos de hepatitis C.^{146,147} Esta herramienta adaptada (**HEP-2Q**) puede utilizarla el MAP o el gastroenterólogo o hepatólogo directamente con el paciente, y hemos demostrado que resulta tan eficaz como la *Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)* para detectar la depresión entre pacientes con el VHC.^{146,147}

INSTRUMENTO EN LA CONSULTA PARA EVALUAR LA DEPRESIÓN-2 PREGUNTAS (HEP-2P)^{146,147}

- Durante el último año (entrevista inicial) o
- Desde su última visita (en las consultas durante el tratamiento)
 - ¿Ha sentido con frecuencia ganas de llorar, agitación, enojo, irritabilidad, tristeza, falta de ánimo, depresión o desesperanza?
 - ¿Ha sentido a menudo falta de interés o placer para hacer cosas y menos inclinación para estar con amigos y familiares?

Si la respuesta a alguna de las 2 preguntas es “sí” se considera que existe depresión

Todos los portadores del VHC con depresión mayor activa, trastorno bipolar, antecedentes de depresión profunda o ingreso previo en un centro psiquiátrico deben ser remitidos a un especialista familiarizado con los efectos neuropsiquiátricos del interferón para recibir evaluación y tratamiento. No se debe empezar a tomar peginterferón y ribavirina hasta que el psiquiatra determine que el paciente está lo bastante estabilizado con antidepresivos como para someterse a la terapia anti-VHC. Además, durante el tratamiento antiviral, el paciente debe acudir al psiquiatra con regularidad.

Los pacientes con depresión leve actual o previa y quienes corran riesgo de padecerla (por ejemplo, si han experimentado una situación vital muy estresante) deben tratarse con un antidepresivo durante 4- 6 semanas antes de iniciar la terapia anti-VHC. Varios estudios centrados en el VHC y el melanoma maligno han demostrado que el empleo profiláctico de antidepresivos puede prevenir la depresión provocada por el interferón.^{148, 151} En los pacientes que se deprimen durante el tratamiento, se ha comprobado que la detección precoz y el uso de antidepresivos alivian el problema y permiten finalizar la terapia anti-VHC sin necesidad de reducir las dosis.^{145, 151-153}

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los fármacos preferibles actualmente para tratar la depresión.¹⁵⁴ También se emplean para el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de angustia y la fobia social.¹⁵⁴ Los ISRS funcionan bloqueando la recaptación de serotonina en el terminal presináptico. Esto mejora la neurotransmisión de la serotonina, lo cual da lugar a un efecto antidepresivo.¹⁵⁴ Los ISRS han sido los antidepresivos más estudiados en casos de depresión causada por el interferón, y han demostrado ser bien tolerados y eficaces.^{145, 48-153} Estos fármacos funcionan bien para levantar el ánimo y aliviar la ansiedad, pero no son eficaces contra la fatiga. Sus efectos secundarios son disfunción eréctil, náuseas y diarrea transitorias, cefaleas y aumento de peso a largo plazo. Sus efectos sobre la vía metabólica del citocromo P450 varían según el fármaco empleado.¹⁵⁵ El citalopram casi no la altera, la sertralina causa una inhibición moderada y la fluoxetina y la paroxetina inhiben intensamente el sistema del P450.

Los antidepresivos dirigidos a la serotonina y la norepinefrina también resultan útiles contra la depresión derivada del peginterferón.¹⁴⁹ Los medicamentos con efectos sobre la norepinefrina sí funcionan bien para tratar la fatiga y la anorexia. La venlafaxina produce una fuerte inhibición de la serotonina y la norepinefrina, y ejerce una acción más rápida que los ISRS.¹⁵⁴ Sin embargo, sus efectos secundarios son parecidos e incluyen disfunción eréctil, náuseas y aumento de la tensión arterial diastólica con dosis superiores a 300 mg/día.¹⁵⁴ La venlafaxina altera muy poco el sistema del P450.¹⁵⁶

El bupropión es un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina y la dopamina que, a diferencia de los ISRS y de la venlafaxina, no provoca efectos secundarios sobre la capacidad sexual. Puesto que es vigorizante, puede emplearse solo o junto con un ISRS cuando exista depresión acompañada de fatiga; sus efectos secundarios son náuseas y ansiedad. Si se utiliza con inhibidores de la proteasa, potencia el riesgo de sufrir convulsiones. El bupropión altera muy poco el sistema del P450.¹⁵⁶

La elección del antidepresivo adecuado debe basarse en su eficacia, su velocidad de acción,

sus efectos secundarios y las interacciones medicamentosas que cause. Todos los antidepresivos deben empezar a tomarse a dosis bajas durante la primera semana para evitar ataques de ansiedad y angustia, y después tomarse en dosis más altas hasta alcanzar la dosis terapéutica.

EJEMPLOS DE ANTIDEPRESIVOS EMPLEADOS CON EL VHC

- ISRS, como la paroxetina (Paxil[®]) 20-60 mg/día
 - Funciona bien para levantar el ánimo y evitar el llanto
 - Debe iniciarse con 10 mg por la mañana
- Venlafaxina XR (Effexor SX[®]) 75-225 mg/día
 - Acción más rápida que los ISRS
 - Funciona bien contra la fatiga y la anorexia
 - Debe iniciarse con 37,5 mg por la mañana
- Bupropión SR (Wellbutrin SR[®]) 150-400 mg/día
 - Sin efectos sobre la capacidad sexual
 - Puede añadirse a un ISRS si aparece fatiga
 - Debe iniciarse con 150 mg por la mañana

Los antidepresivos deben tomarse durante 6 meses como mínimo después de terminar la terapia con peginterferón para evitar la recaída en la depresión.^{89, 157} A fin de prevenir el síndrome de abstinencia, las dosis deben reducirse gradualmente a lo largo de los 6-12 meses siguientes.^{91,154} Los síntomas de abstinencia incluyen cefaleas, náuseas, mareos, letargo, agitación y ataques de angustia.¹⁵⁴

Fatiga

La fatiga es un efecto secundario común del tratamiento anti-VHC y presenta una etiología multifactorial. La infección por el VHC en sí misma puede provocar cansancio.¹³⁰ La fatiga es la reacción adversa más común en todos los interferones, entre ellos el interferón pegilado, y se produce en el 70%-100% de los pacientes tratados.^{131,132}

La etiología de la fatiga causada por el interferón también es multifactorial. Además del hipotiroidismo mediado por el interferón, este medicamento suprime el eje hipotálamo-hipofisario, lo cual puede agudizar la fatiga.¹¹³ La depresión por interferón es una causa importante de fatiga.

La anemia, las alteraciones en la glucosa, las actividades laborales y sociales y el insomnio también contribuyen al cansancio. Por lo tanto, cuando el paciente acude a la consulta con fatiga, debe pedirse la prueba de la TSH, un hemograma completo y un panel químico para determinar la concentración de glucosa y de electrolitos. El MAP debe preguntar sobre las actividades y patrones de sueño. Debe valorar si existe depresión y tratarla si procede. Aconseje al paciente que descanse mucho y evite los esfuerzos agotadores. El ejercicio moderado, la alimentación correcta y la hidratación son recomendables.

Si el paciente sufre insomnio, debe recibir consejos para favorecer el sueño. Es buena idea evitar la cafeína a partir de las 4 de la tarde. Si es necesario recetar algún fármaco, comience con difenhidramina 25-50 mg o difenhidramina más paracetamol, 1-2 comprimidos, ½ hora antes de acostarse. Si esto no funciona, prescriba trazodona 25-50 mg o lorazepam 0,5 mg ½ hora antes de ir a la cama para favorecer el sueño.

Si el paciente sufre una fatiga profunda que no responde a ningún otro medicamento, el metilfenidato 5-20 mg dos veces al día o el modafinil 100-400 mg al día son dos psicoestimulantes que pueden resultar útiles.¹³¹⁻¹³⁵ Ambos se emplean para aliviar la fatiga en pacientes con cáncer, VIH, esclerosis múltiple y depresión, y mejoran no sólo el cansancio, sino la capacidad de alerta durante el día, la calidad de vida y el sufrimiento emocional. Un estudio piloto sobre pacientes con melanoma que recibían interferón mostró que la conjunción de metilfenidato y ejercicio aeróbico produjo una mejora de la fatiga y la función cognitiva, frente al grupo que sólo practicó ejercicio.¹³⁶ El modafinil ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la somnolencia diurna derivada de la apnea crónica obstructiva del sueño o del trastorno horario por trabajo en turnos de noche. Es necesario realizar más estudios sobre la eficacia de estos compuestos contra la fatiga causada por el interferón.

Hematológicos

El tratamiento de peginterferón y ribavirina puede provocar anemia, neutropenia y trombocitopenia. Hasta hace poco tiempo, estos efectos secundarios exigían una reducción de las dosis que repercutían en la capacidad de alcanzar la RVS (regla del 80/80/80). La creciente experiencia con los factores de crecimiento en los últimos años ha demostrado que la mayoría de los efectos secundarios de tipo hematológico pueden controlarse sin necesidad de reducir las dosis de los antivirales, lo cual mejora la calidad de vida y aumenta la probabilidad de lograr una RVS.

ANEMIA: La politerapia de peginterferón y ribavirina provoca una anemia de origen multifactorial.¹¹⁴ El peginterferón suprime la función de la médula ósea, reduciendo la producción de glóbulos rojos.¹¹⁵ La ribavirina produce anemia hemolítica en función de las dosis que afecta a todos los pacientes, aunque el grado de anemia varía de unos sujetos a otros.⁹¹ La ribavirina actúa alterando las defensas antioxidantes de los glóbulos rojos, lo cual causa daños oxidativos en la membrana de los glóbulos y da lugar a una hemólisis extravascular por parte del sistema reticuloendotelial.¹¹⁶ La hemoglobina se reduce en las 4 primeras semanas de tratamiento, con un descenso medio de 2,5 g/dl.¹¹⁷ La anemia resultante produce fatiga, disminuye la calidad de vida y repercute en el cumplimiento de la terapia.¹¹⁸ Los prospectos de los peginterferones y la ribavirina recomiendan reducir la dosis de ribavirina cuando la hemoglobina cae por debajo de 10g/dl.

Dado que la reducción de la ribavirina afecta a la probabilidad de alcanzar la RVS, en especial durante las 12 primeras semanas de tratamiento,⁷⁸ el empleo de eritropoyetina para mantener la dosis de ribavirina se ha convertido en un método importante para controlar la anemia, aunque no está aprobado por la FDA. La eritropoyetina es una hormona fabricada principalmente en los riñones que estimula la eritropoyesis en la médula ósea. La eritropoyetina recombinante humana (epoyetina alfa) ha demostrado ser inocua, eficaz y

capaz de mejorar la calidad de vida en el tratamiento de la anemia provocada por insuficiencia renal crónica, quimioterapia antineoplásica, tratamiento antirretroviral para pacientes con el VIH y pacientes sometidos a operaciones extracardíacas programadas.^{119,120}

Cuatro recientes ensayos clínicos aleatorizados y comparativos han demostrado la eficacia y el valor de tratar la anemia por ribavirina con epoyetina alfa una vez a la semana.^{121-123,158} Los 4 estudios hallaron que la epoyetina alfa aumenta la concentración de hemoglobina, mantiene la dosis de ribavirina y mejora la calidad de vida durante el tratamiento. Por ello, el empleo de epoyetina alfa se perfila como una estrategia terapéutica importante para resolver la anemia causada por la ribavirina y, a diferencia de la reducción de dosis, permite al paciente cumplir la medicación con la dosis óptima. Basándose en los ensayos clínicos mencionados, se han elaborado unas recomendaciones sobre el empleo de epoyetina alfa.

RECOMENDACIONES DE USO DE LA EPOYETINA¹¹⁻¹²³

- Puede empezar a tomarse cuando el nivel de hemoglobina es <11 g/dl
- Debe administrarse a una dosis de 40.000 UI s.c. una vez por semana
- Si la hemoglobina no aumenta en 1 g/dl como mínimo al cabo de 4 semanas, la dosis puede elevarse a 60.000 UI s.c. por semana.
- Si no hay respuesta a 60.000 UI al cabo de 4 semanas, debe dejar de administrarse.
- Si la hemoglobina llega a ≥ 16 g/dl en hombres o a ≥ 14 g/dl en mujeres, debe dejar de administrarse epoyetina alfa.
 - Si más adelante la hemoglobina desciende a ≤ 15 g/dl en hombres o ≤ 13 g/dl en mujeres, puede reiniciarse su administración a una dosis de 30.000 UI y aumentarse a 40.000 si procede.

NEUTROPENIA: La neutropenia causada por el peginterferón se debe principalmente a la supresión de la médula ósea, tiende a aparecer en las 2 primeras semanas de tratamiento, se mantiene estable durante la terapia y cuando ésta finaliza regresa a los niveles normales que había antes del tratamiento.^{91,117,124} La neutropenia resultante no está correlacionada con infecciones bacterianas graves.^{67,68,125} En un estudio de 119 pacientes que fueron tratados con peginterferón y ribavirina, ninguno de entre el 18% que sufrió infecciones bacterianas era neutropénico.¹²⁵ Los prospectos de los peginterferones alfa-2a y alfa-2b, cuando señalan reducciones de las dosis de peginterferón por neutropenia con menos de 750 células/mm³, se basan en estudios de pacientes cancerosos sometidos a quimioterapia.¹¹⁵ Los pacientes con el VHC **no** son pacientes de oncología inmunodeprimidos.¹¹⁶ Excepto en sujetos cirróticos, coinfectados con el VIH o receptores de trasplantes de hígado, casi todos los gastroenterólogos y hepatólogos no se preocupan hasta que la concentración absoluta de neutrófilos desciende a 500 células/mm.

En los 3 ensayos esenciales sobre peginterferón más ribavirina, la neutropenia fue un

motivo frecuente para reducir las dosis de peginterferón.^{54,67,69} Dado que una reducción prolongada de las dosis reduce la probabilidad de alcanzar la RVS, se utiliza el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), aunque no está aprobado por la FDA, para mantener el nivel de neutrófilos en lugar de reducir las dosis cuando el interferón provoca neutropenia.¹²⁶⁻¹²⁹ La dosis de G-CSF es de 300 ug por vía subcutánea 2-3 veces por semana que se administra cuando la cantidad absoluta de neutrófilos (CAN) <750 células/mm³ y se ajusta para mantener la CAN >750 células/mm³.¹¹⁹ El G-CSF debe administrarse 24 horas antes que el peginterferón, y 3 días después debe determinarse la concentración mínima de glóbulos blancos.

TROMBOCITOPENIA: La trombocitopenia no suele ser problema con peginterferón más ribavirina, excepto en los casos de cirrosis con trombocitopenia preexistente.⁹¹ En ninguno de los 3 estudios esenciales sobre estos fármacos se constataron complicaciones de hemorragia a consecuencia de la trombocitopenia.^{66,67,69} Los casos observados proceden de la supresión de la médula ósea causada por el peginterferón, y se ven amortiguados por la trombocitosis reactiva que ocasiona la ribavirina.¹²³ Por ello, rara vez es necesario hacer intervenciones para tratar la trombocitopenia. El prospecto de peginterferón alfa-2b recomienda reducir la dosis a la mitad cuando el recuento de plaquetas es <80,000 células/mm³ y dejarlo completamente cuando desciende a <50,000 células/mm³.³ El prospecto de peginterferón alfa-2a recomienda reducir la dosis a la mitad cuando el recuento de plaquetas es <50,000 células/mm³ y dejarlo completamente cuando desciende a <25,000 células/mm³.³ Dado que las plaquetas restantes son normales y no suele haber hemorragia, casi todos los médicos siguen la pauta del peginterferón alfa-2a para ambos peginterferones.

La interleucina recombinante humana-11 es un factor de crecimiento que se utiliza para tratar la trombocitopenia en pacientes cancerosos sometidos a quimioterapia. Un estudio piloto sobre la interleucina -11 para la trombocitopenia en 13 pacientes con el VHC que tomaban interferón y ribavirina demostró que, aunque el fármaco si elevó la cantidad de plaquetas, todos los pacientes experimentaron retención de líquidos y 10 de ellos necesitaron diuréticos.¹²⁹ Por lo tanto, no puede recomendarse el empleo de interleucina-11 para mitigar los efectos secundarios del tratamiento anti-VHC.

Dermatológicos

Los efectos secundarios de tipo dermatológico incluyen erupciones cutáneas, prurito, reacciones en el punto de inyección y alopecia. Las erupciones y el prurito suelen ser consecuencia de la ribavirina. Hay varios tratamientos que alivian este problema.

TRATAMIENTO DE LAS ERUPCIONES PROVOCADAS POR LA RIBAVIRINA

- Pomada antihistamínica de uso tópico (Zonalon®)
- Loción de calamina
- Baños de avena (Aveeno®)
- Cremas con corticoesteroides de uso tópico:
 - Suave (hidrocortisona 1%)
 - Sólo un empleo en la cara
 - Mediana (triamcinolona 0,1%)
 - Fuerte (fluocinonida 0,05%)
 - No más de 2 semanas, para evitar la supresión del eje hipófiso-suprarrenal
- Laratadina 10 mg una vez al día
- Hidroxizina 10-25 mg cada 6 horas (a demanda)
- Difendramina 25-50 mg cada 6 horas (a demanda)
- Crema protectora con pantalla solar

La administración de interferón puede provocar tres tipos de reacciones en el punto de inyección.⁹⁷ Las lesiones escleróticas sin inflamación son las más comunes, acompañadas de eritema en el punto de inyección 1-2 días después de administrarla y con una duración de 2-3 semanas. Cerca del 10% de los pacientes presentan grandes placas eritematosas que suelen requerir la aplicación tópica de alguna crema de potencia moderada o fuerte. Las úlceras cutáneas aparecen sólo en el 0,5% de los casos y precisan curas con pomadas antibióticas. Si las lesiones son grandes, debe remitirse al paciente al dermatólogo.

Para tratar de reducir al mínimo las reacciones en el punto de inyección, el personal de enfermería debe enseñar al paciente la forma adecuada de ponerse la inyección por vía subcutánea. Antes de inyectarse, la zona debe limpiarse con un producto antibacteriano como Purell® y dejar secar la piel. El peginterferón debe estar a temperatura ambiente en el momento de inyectarse. Debe cambiarse de sitio de inyección cada semana. En pacientes con múltiples reacciones en el punto de inyección, puede ser útil premedicarse 30-60 minutos antes de inyectarse con difenhidramina o loratadina.

El interferón provoca alopecia reversible en cerca del 20% de los pacientes; el cabello puede cambiar de textura y volverse quebradizo.⁹⁸ Este efecto puede prolongarse hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento. Es necesario tranquilizar todo el tiempo a las mujeres para que sepan que esta reacción es transitoria. Las pacientes afectadas deben evitar tintes y permanentes, recogidos con coleta y trenzas y el uso de secador. Debe indicarse que no es necesario lavarse el cabello todos los días y que lo mejor es emplear un champú suave, como el champú para bebés. Es recomendable peinarse y cepillarse con suavidad. El minoxidil no tiene ningún efecto positivo.

Respiratorios

La ribavirina puede causar disnea y tos. En cuanto al interferón, en raras ocasiones provoca trastornos pulmonares como infiltraciones, neumopatía intersticial, bronquiolitis obstructiva (neumonía y neumonitis intersticial) y sarcoidosis.^{91,99-105} Cuando los pacientes sufren disnea o toses, debe hacerse una radiografía de tórax para descartar problemas pulmonares, así como un hemograma completo para comprobar si hay anemia. El paciente debe evitar condiciones irritantes como el aire frío, el humo y los alérgenos. Puede ser útil poner un humidificador. También son eficaces los medicamentos para la tos con dextrometorfano, como las cápsulas blandas Robitussin CoughGels®.

Gastrointestinales

Cuando aparecen náuseas y vómitos, suelen ser consecuencia de la ribavirina. Los síntomas se suavizan tomando el medicamento con la comida. Si aun así persisten, pueden usarse antieméticos como la prometazina y el ondansetrón, Pepto-Bismol®, o un parche de escopolamina.

Los pacientes tratados que sufran diarrea deben ser evaluados para buscar otros posibles motivos. Si procede, debe obtenerse una muestra fecal para ver si existe infección por C + S, O + P y *C. difficile*. La diarrea causada por el peginterferón y la ribavirina se trata con loperamida, Citrucel®, Metamucil®, o Pepto-Bismol®. Una vez más, es muy importante prevenir la deshidratación.

También puede producirse dispepsia y anorexia. La dispepsia se trata con antiácidos, sucralfato, Pepto-Bismol® u omeprazol. La anorexia, que suele ser consecuencia de la ribavirina, puede dar lugar a una pérdida acusada de peso. Deben descartarse otras causas del adelgazamiento, como la depresión y el hipertiroidismo. La hidratación es fundamental para estos pacientes. A menudo es útil recomendar el consumo de porciones pequeñas con frecuencia. Algunos pacientes toleran los complementos nutricionales como Carnation Instant Breakfast®, Ensure®, o Boost®. Todos los pacientes que adelgacen deben tomar un complejo multivitamínico y un suplemento mineral.

Oftalmológicos

Todos los interferones pueden en ocasiones (<1%) provocar una retinopatía semejante a la diabética, con hemorragia retinal y manchas algodinosas.^{91,99,106,107,159,160} La retinopatía es más común entre pacientes diabéticos e hipertensos, suele aparecer durante los 2 primeros meses de tratamiento y normalmente es leve y desaparece a lo largo de la terapia.^{107,160} Cualquier nuevo síntoma visual, como la visión borrosa o la pérdida de visión (papilas ópticas) debe remitirse al oftalmólogo. Como mencionamos anteriormente, el MAP debe realizar una revisión oftalmológica a todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con diabetes, hipertensión o síntomas visuales deben acudir al oftalmólogo para someterse a una primera exploración retinal antes del tratamiento.

Tiroideos

El 6-20% de los pacientes tratados con interferón experimentan disfunción tiroidea, autoinmunidad tiroidea o ambos trastornos.^{91,108-113,178} El hipertiroidismo mediado por interferón está asociado al desarrollo de las mismas características que presenta la tiroiditis autoinmunitaria: anticuerpos antitiroideos, antitiroglobulina y antitiroperoxidasa. Lo más común es experimentar tiroiditis indolora. Los trastornos tiroideos provocados por el interferón pueden resultar irreversibles. La concentración de TSH debe comprobarse antes del tratamiento, cada 12 semanas durante el mismo y después de finalizarlo. Debe evaluarse y tratarse cualquier anomalía de TSH que surja. Normalmente puede seguirse con el tratamiento anti-VHC.

CONCLUSIÓN

El VHC presenta desafíos muy particulares para el MAP. Es el médico de atención primaria quien debe encargarse de detectar, diagnosticar y remitir al especialista a este tipo de pacientes, que suelen ser asintomáticos. Asimismo, el MAP desempeña un papel muy importante en la monitorización del tratamiento y en el apoyo al paciente para que cumpla correctamente el tratamiento hasta el final. Por ello, la eficacia de la atención médica a los pacientes con el VHC exige una estrecha colaboración entre el MAP y el gastroenterólogo o hepatólogo.

Nota de agradecimiento: Los autores desean dar las gracias a Dawn Humay por su ayuda en la obtención de artículos bibliográficos, a Scott J. Winston por su hábil asistencia técnica con los gráficos y a Alan Franciscus por sus valiosos comentarios y sugerencias.

Director ejecutivo del HCSP

Redactor jefe de las publicaciones del HCSP

Alan Franciscus

Autores

Dr. David H. Winston, F.A.C.P. (Miembro del Colegio Estadounidense de Medicina)

Director de Gastroenterología y Hepatología en CIGNA HealthCare of Arizona, Sun City

Donna C Winston, Doctorada en Medicina, Enfermera Titulada

Asesora de Investigación Médica

Editor general

C.D. Mazoff, PhD

Traducción

Clara Maltrás

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization Weekly Epidemiological Report. 1999;74:421-428.
2. Alter MJ, Kruszon-Morgan D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Eng J Med* 1999;341:556-562.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C: 2002. Bethesda, MD: National Institutes of Health; June 10-12, 2002.
4. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000;90:1562-1596.
5. Davis GL, Albright AJE, Cook S, et al. Projecting the future healthcare burden from hepatitis C in the United States. Presented at: 49th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; November 4-10, 1998; Chicago Ill. Abstract 909.
6. Shehab TM, Sonnad SS, Lok ASF. Management of hepatitis C patients by primary care physicians in the USA: results of a national survey. *J Viral Hep* 2001;8:377-388.
7. Shehab TM, Orrego M, Chunduri R, Lok ASF. Identification and management of hepatitis C patients in primary care clinics. *Am J Gastroenterology* 2003;98:639-644.
8. Rocca, LG, Yawn BP, Wollan P, et al. Management of patients with hepatitis C in a community population: diagnosis, discussions, and decisions to treat. *Ann Fam Prac* 2004;2: 116-124.
9. Heydtman M, Shields P, McCaughnan G, Adams D. Cytokines and chemokines in the immune response to hepatitis C infection. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:279-287.
10. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997;26(suppl):S15-20.
11. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl):S35-S46.
12. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin: Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:1228-1233.
13. Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2002;288:339-344
14. Kaplan M, Gawrieh S, Cotler SJ, Jensen DM. Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection: a review of immunological and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003;125:597-604.
15. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, et al. HCV Persistence and immune evasion in the absence of memory T-cell help. *Science* 2003;302:659-675.
16. Thursz M, Yallop R, Goldin R, et al. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE Group: Hepatitis C European Network for Cooperative Research. *Lancet* 1999;354:2119-2125.
17. Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus specific CD4 T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:933-941.
18. Ishii K, Rosa D, Watanabe Y, et al. High titers of antibodies inhibiting the binding of envelope to human cells correlate with natural resolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:1117-1120.
19. Alric L, Fort M, Izopet J, et al. Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 1997;113:1675-1685.
20. Poynard T, Yuen M-F, Ratziu V, Lung Lai C. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2065-2100.
21. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y, et al. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance. *Semin Liver Dis* 2000;20:47-55.

22. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSRIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-872.
23. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:97-102.
24. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-1340.
25. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl) S152 -160.
26. Fontana RJ, Everson GT, Tuteja S, et al. Controversies in the management of hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Clinical Gastro Hepatology* 2004;2:183-197.
27. Wright, TL. Treatment of patients with hepatitis C and cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36 (suppl): S185-194.
28. Fattovich G, Giusting G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-472.
29. Tutlin B, Juguet F, Moirand R, et al.. Increased liver iron stores in patients with hepatocellular carcinoma developed in a noncirrhotic liver. *Hepatology* 1995;22:446-450.
30. Tagger A, Donato F, Ribero ML, et al. Case controlled study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Brescia HCC Study. *Int J Cancer* 1999;81:695-699.
31. Cacoub P, Poynard T, Ghillani F, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:2204-2212.
32. Jackson JM. Hepatitis C and the skin. *Dermatologic Clinics* 2002;20:13-23.
33. Gisbert JP, Garcia-Buey L, Mara-Pajares J, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: a systemic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003;39:620-627.
34. Sanchez-Perez J, Decastro M, Buezo GF, et al. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996;134:715-719.
35. Beaird LM, Kahloon N, Fairly JA. Incidence of hepatitis C in lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:311-312 .
36. Olivieri I, Palazzi C, Padula A. Hepatitis C virus and arthritis *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2003;29:97-102.
37. Zuckerman E, Yeshuran D, Rosner I. Management of hepatitis C virus-related arthritis. *BioDrugs* 2001;15:573-584.
38. Alter MJ. Hepatitis C virus infection in the United States. *J Hepatol* 1999;31(suppl):S88-91.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998,48(RR19): 1-38.
40. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl):S93-98.
41. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women sero-negative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998;317:437-441.
42. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, et al. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C immunoblotting pattern.

- Hepatology* 1995;21:328-332.
43. Lissen E, Alter HJ, Abad, MA, et al. Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:827-831.
 44. Terrault NA, Busch M, Murphy E, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus in heterosexual monogamous couples-the HCV Partners Study *Hepatology* 2003;38:183A
 45. Vandelli C. Sexual transmission of hepatitis C virus is rare in monogamous heterosexual couples. *Am J Gastro* 2004;99:855-859.
 46. Alter MJ. Viral hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl):S93-98.
 47. Haley, RW, Fischer, RP. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C serologic status. *Medicine* 2001;80:134-151.
 48. Sun DX, Zhang FG, Geng YQ, et al. Hepatitis C transmission by cosmetic tattooing in women. *Lancet* 1996;347:541.
 49. Puro V, Petrosillo N, Ippolito G. Italian Study Group on Occupational Risk of HIV and Other Bloodborn Infections. Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in healthcare workers. *Am J Infect Control* 1995;23:273-277.
 50. Centers for Disease Control and Prevention. Risk of acquiring hepatitis C for health care workers and recommendations for prophylaxis and follow-up after occupational exposure. *Hepatitis Surveillance Report* Number 56, 1995.
 51. Pawlotsky J M. Use and interpretation of hepatitis C diagnostic assays. *Clin Liver Dis* 2003;7:64-68.
 52. Pawlotsky J M. Use and interpretation of virologic tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl):S65-73.
 53. Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003;(RR-3):1-16.
 54. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic hepatitis C: current disease management; 2003.
 55. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis C: frequently asked questions. www.cdc.gov April 4, 2004.
 56. Liu J, et al. Medicinal herbs for hepatitis C virus infection: a Cochrane hepatobiliary systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2003;98:538-544.
 57. Feher J, Lang I, Nekam KJ, et al. In vivo effect of free radical scavenger hepatoprotective agents on superoxide dismutase (SOD) activity in patients. *Tokai J Exp Clin Med* 1990;15:129-134.
 58. Campos R, Garrido A, Guerra R, et al. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Med* 1989;55:417-419.
 59. Boigk G, Stroedter L, Herbst H, et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats. *Hepatology* 1997;26:643-649.
 60. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez, G, et al. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2002;113:506-515.
 61. Jakkula M, Boucher TA, Beyendorff U, et al. A randomized trial of Chinese herbal medicines for the treatment of symptomatic hepatitis C. *Arch Intern Med* 2004;164:1341-1346.
 62. Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, et al. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001;34:595-603.

63. Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *J Hepatol* 2004;40:491-500.
64. Meyers CM, Seeff LB, Sktehman-Breen CO, et al. Hepatitis C and renal disease: an update. *Am J Kidney Dis* 2003;42:631-657.
65. Loftis JM, Hauser P. Hepatitis C in patients with psychiatric disease and substance abuse: screening strategies and comanagement models of care. *Current Hepatitis Reports* 2003;2:93-100.
66. McHutchison J, David GL, Esteban-Mur R, et al. Durability of sustained viral response in patients with chronic hepatitis C after treatment with interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin. *Hepatology* 2001;34:244A.
67. Manns MP, McHutchison JG, Goden SC, 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;358:959-965.
68. Fried MN, Shiftman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
69. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
70. Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36 (suppl):S114-120.
71. Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122:1303-1313.
72. Camma C, Di Bona D, Schepis F, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004;39:333-342.
73. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, et al. Long term beneficial effects in sustained responders in interferon-alfa therapy for chronic hepatitis. *J Hepatol* 2001;34:748-775.
74. Camma C, Guiuta M, Anderone P, et al. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593-602.
75. Yoshida H, Shrier I, Sherker AH, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National Surveillance program of Cirrhotic and Non-cirrhotic Patients with Chronic Hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131:174-181.
76. Baffis V, Sjrrier I, Sjerker AH, et al. Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1999;131:696-701.
77. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomized trial of effects of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.
78. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa 2-b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645-652.
79. Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(suppl):S145-S151.
80. Poynard T, Mc Hutchison J, Goodman Z, et al. Is an “a la cart” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000;31:211-218.
81. Karnam US, Reddy KR. Pegylated interferons. *Clinics in Liver Dis* 2003;7:72-77.
82. Pockros PJ. The Role of interferon in the management of chronic hepatitis C. *Consults in the Management of Chronic Hepatitis C* 2004;2:1-12.

83. Rosenberg WM, Bennett LB, Parkes J, et al. Differences between antiviral therapy trials may be attributable to chance *Hepatology* 2002;36:378A.
84. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-1171.
85. Shiffman M. *Consults in the Management of Chronic Hepatitis C* 2001;1:5.
86. Chesny MA. *Clin Infect Dis* 2000;30S171.
87. McHutchison JG, Patel K, Manns MP, et al. Lower levels of adherence to therapy influence sustained response rates in chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Hepatology* 2002;36:287A.
88. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.
89. Hultman E, Harris RC, Spriet L. Work and exercise. In *Modern Nutrition in Health and Disease*, Shils ME, Olson JA, Shole M. eds, Lea & Febiger, Philadelphia, 1994.
90. Acetaminophen safety. *The Medical Letter* 2002;44:91-93.
91. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124:1711-1719.
92. Schiodt FV, Rochling FA, Sasey DL, et al. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997;337:1112-1117.
93. Di Bisceglie AM. Preventive strategies for chronic liver disease *Am Fam Physician* 2001;64:1153-1154.
94. Riley TR, Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: Part II. Cirrhosis. *Am Fam Physician* 2001;64:1735-1740.
95. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease *Clin Pharm & Therap* 1983;33:95-101.
96. Riley TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. *Am J Gastroenterol* 1998;98:1563-1565.
97. Elgart GW, Sheremata W, Ahn YS. Cutaneous reactions to recombinant human interferon beta-1b. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:553-558.
98. Tosti, A, Misciali C, Bardazzi F, et al. Telogen effluvium due to recombinant interferon alfa-2b. *Dermatology* 1992;184:124-125.
99. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al. Side effects of high dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:283-291.
100. Oagata K, Koga T, Yagawa K. Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1994;106:612-613.
101. Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC, et al. Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastro* 2002;97:2432-2440.
102. Roothfuss KS, Bode JC. Interstitial pneumonitis during combination therapy with interferon-alfa and ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;40:807-810.
103. Perez-Alvarez R, Perez-Lopez R, Lombrofana JL, et al. Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin, and amantadine. *J Viral Hepat* 2002;9:75-79.
104. Hoffmann RM, Jung MC, Motz R, et al. Sarcoidosis associated with interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:1058-1063.
105. Karim A, Ahmed S, Steinberg H, et al. Interstitial pneumonitis in a patient treated with alpha-interferon and ribavirin for hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2001;322:233-235.
106. Kawano T, Shigehira M, Uto H, et al. Retinal complications during interferon therapy for

- chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996;91:309-313.
107. Jain K, Lam WC, Waheeb S, et al. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1171-1173.
 108. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1925-1929.
 109. Fernandez-Soto L, Gonzalalez A, Escobar-Jimenez F, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1445-1448.
 110. Huang MJ, Tsai DL, Huang BY, et al. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:503-509.
 111. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon-alfa therapy. *Hepatology* 1997;26:206-210.
 112. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alfa induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997;26:206-210.
 113. Malik UR. Interferon-mediated fatigue. *Cancer* 2001;92(suppl):S1664-8.
 114. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-1311.
 115. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Hornoncil-Krami M, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard of pegylated interferon-alfa. *Gastroenterology* 2002;123:141-151.
 116. DeFranceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000;431:997-1004.
 117. Maddrey WC. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naive patients. *Semin Liver Dis* 1999;19(suppl):S67-75.
 118. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;369(suppl):S237-244.
 119. Dieterich DT, Spivak JL. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management. *Clin Inf Dis* 2003;37:533-541.
 120. Sulkowski MS. The use of EPO for HCV treatment associated anemia. *Clin Inf Dis* 2003;37(suppl):S315-S322.
 121. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-1311.
 122. Dieterich DT, Wasserman R, Brau N, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastro* 2003;98:2491-2499.
 123. Brau N. Epoetin alfa treatment for acute anaemia during interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol* 2004;3:191-197.
 124. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Clev Clin J Med* 2004;71(suppl): S17-21.
 125. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, et al. Neutropenia during combination therapy of

- interferon-alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273-1279.
126. Van Thiel DH, Faruki H, Friedlander L, et al. Combination treatment of advanced HCV associated liver disease with interferon and G-CSF. *Hepatogastroenterology* 1995;42:907-912.
 127. Fukuda A, Kobayashi H, Teramura K, et al. Effects of interferon-alfa on peripheral neutrophil counts and serum granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of chronic hepatitis C. *Cytokine* 2000;12:165-170.
 128. Shiffman ML, Hofmann CM, Luketic VA, et al. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon-alfa-2b for the treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;28:382-389.
 129. Rustgi VK, Lee P, Finnegan S, et al. Safety and efficacy of recombinant human IL-11 (oprelvekin) in combination with interferon/ribavirin in hepatitis C patients with thrombocytopenia. *Hepatology* 2002;36:361A.
 130. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 2002;9:295-303.
 131. Crone CC, Gabriel GM, Wise TN. Managing the neuropsychiatric side effects of interferon-based therapy for hepatitis C. *Cleveland Clinic J of Med* 2004;71(suppl):S27-S32.
 132. Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;7:942-947.
 133. Bruera E, Driver L, Barnes EA, et al. Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J Clin Oncol*. 2003;21:439-443.
 134. Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 2001;135:411-420.
 135. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, et al. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1057-1064.
 136. Schwartz AL, Thompson JA, Masood N. Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:85-90.
 137. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-1211.
 138. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, et al. Interferon alpha and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry* 2002;26:731-746. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000;41:377-384.
 139. Kraus MR, Schaefer M, Faller H, et al. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64:708-71.
 140. Fattovich G. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
 141. Wichers M, Maes M. The psycho-immuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;3:375-388.
 142. Capuron L, Ravaut A, Neveu PJ, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002;7:468-473.

143. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alfa based immunotherapy are related to interferon-alfa induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:86-90.
144. Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, et al. Interferon-alfa induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Bio Psychiatry* 2003;54:906-914.
145. Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;7:942-947.
146. Winston DH, Winston DC. A 2-question questionnaire for detecting depression in hepatitis C is as effective as a more detailed questionnaire. *Irish J Med Sci* 2003;172(suppl): S40-41.
147. Winston DH, Winston DC. Use of an office-based 2-question instrument for detecting depression in hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2004;126(suppl):A-432.
148. Loftis JM, Hauser P. Comanagement of depression and HCV treatment. *Psychiatr Ann* 2003; 33:385-391.
149. Hauser P, Soler R, Reed S, et al. Prophylactic treatment of depression induced by interferon-alfa. *Psychosomatics* 2000;41:439-441.
150. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon-alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-966.
151. Schramm TM, Lawford BR, Macdonald GA, et al. Sertraline treatment of interferon-alfa induced depressive disorder. *Med J Aust* 2000;173:359-361.
152. Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, et al. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 2002;63:194-198.
153. Kraus MR, Scjafer A, Faller H, et al. Paroxetine for the treatment of interferon-alfa-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1091-1099.
154. Ables AZ, Baughman OL. Antidepressants: update on new agents and indications. *Am Fam Phy* 2003;67:547-554.
155. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(suppl): S1-21.
156. Owen JR, Nemeroff CB. New antidepressants and the cytochrome P450 system: focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. *Depress Anxiety* 1998;7(suppl):S24-32
157. Kupher DJ, Frank E, Perel JM, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psych* 1992;49:773-796.
158. Pockros PJ, Schiffman ML, Schiff, ER, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected Patients Receiving Combination Therapy. *Hepatology* 2004;40:1450-1458.
159. Willson RA. Visual side effects of pegylated interferon during therapy for chronic hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:717-722
160. Cuthbertson FM, David M, McKibbin. Is screening for interferon retinopathy in hepatitis C justified? *Br J Ophthalmol* 2004;88:1518-1520.
161. Wedemeyer H, Jackel E, Woegand J, et al. Whom? When? How? Another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1201-1203.
162. Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001;345:1495-1497.
163. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003;125:80-88.
164. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T-cell response kinetics. *Hepatology*

- 2004;39:1721-1731.
165. Wiegand J, Boecher W, Buggisch P, et al. 24 weeks of monotherapy with pegylated interferon alfa-2b in patients with acute hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:277A
 166. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005;42:329-333.
 167. Bacon BR. Chronic hepatitis C and normal ALT: considerations for treatment. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1706-1707.
 168. Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002;36:S179-184.
 169. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1700-1705.
 170. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-1732.
 171. Keating GM, Plosker GL. Peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin: a review of its use in the management of patients with chronic hepatitis C and persistently 'normal' ALT levels. *Drugs* 2005;65:521-526.
 172. Howell C, Jeffers L, Hoofnagle JH. Hepatitis C in African Americans: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2000;119:1385-1396.
 173. Whiley TE, Brown J, Chan J. Hepatitis C infection in African Americans: its natural history and histological progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:700-706.
 174. Jeffers LJ, Cassidy W, Howell CD, et al. peginterferon alfa-2a (40kd) and ribavirin for black American patients with chronic HCV genotype 1. *Hepatology* 2004;39:1702-1708.
 175. Hepburn MJ, Hepburn LM, Cantu S, et al. Differences in treatment outcome for hepatitis C among ethnic groups. *Am J Med* 2004;117:163-168.
 176. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Blacks and Non-Hispanic Whites. *N Engl J Med* 2004;350:2265-2271.
 177. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005;142:105-114.
 178. Doi F, Kakizaki S, Takagi H, et al. Long-term outcome of interferon-alfa-induced auto-immune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Liver International* 2005;25:242-246.
 179. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al *Hepatology* 2003;38:645-652.
 180. Shaw-Stiffel T. Critical issues in HCV. www.hivandhepatitis.com:11/24/03.
 181. Thomas DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1):S201-209.
 182. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person *Ann Intern Med* 2003; 138:197-207.
 183. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
 184. Sato S, Fujiyama S, Tanaka M, et al. Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 1994;21:159-166.
 185. Maruasawa H. High prevalence of anti-hepatitis B virus serological markers in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease in Japan. *Gut* 1999;45:284-288.
 186. www.uscis.gov.

187. www.census.gov/population/www/socdemo/race/api.html.
188. World Health Organization Fact Sheet WHO/164. Hepatitis C. October 2000.
189. World Health Organization Fact Sheet WHO/204. Hepatitis B. October 2000.
190. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B and hepatitis C in Asian Americans. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:125-134.