

Hospital General Docente Aleida Fernández Chardiet

## ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS HEPATITIS CRÓNICAS VIRALES.

*Dr. Norlan de la Cruz Alfonso<sup>1</sup>, Dr. Rolando Martínez López<sup>1</sup>*

1. Especialista de I grado en Medicina General Integral y en Gastroenterología.

### RESUMEN

Las consecuencias del daño hepático por los virus que producen lesiones crónicas constituyen un problema de salud mundial. Se realiza una revisión actualizada del tratamiento de las Hepatitis crónicas por virus B, C y D, con referencia a trabajos publicados en la literatura especializada.

Descriptores DeCS: HEPATITIS CRONICA VIRAL/terapia

Los virus de la hepatitis B, D y C son los responsables de causar hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

Los principales países afectados por el virus B de la hepatitis son sureste de Asia, China y Africa, que tienen una prevalencia de un 10 %. Se estima que en los E.U.A hay 1.25 millones de personas infectadas<sup>1</sup>. Existen más de 300 millones de portadores distribuidos por todo el mundo y mueren anualmente 2 millones de personas por la infección. En Cuba se reportan 5000 portadores anuales, aunque después de la incorporación de la vacunación en 1992 se redujo la enfermedad en el 50 % de los adultos, en un 96.7 % de los niños menores de 15 años y en 92.6 % de los hijos de madres seropositivas.<sup>2,3</sup>

La prevalencia global del virus Delta es del 5% de la población mundial (15 millones de personas infectadas) y de los casos infectados por una superinfección más del 90% evolucionan a la cronicidad y otro grupo de estos desarrolla una cirrosis hepática.

Por su parte, el virus C tiene una distribución mundial, se calcula que aproximadamente 200 millones de personas están infectadas por el virus. Es el causante del 80- 90 % de las hepatitis post-transfusionales. Se estima que hay unos 3,5 millones de infectados en EE.UU y 700 000 en Francia. En Europa aproximadamente 5 millones de personas están infectadas<sup>4</sup>. El 75- 80 % de la infección tiende a evolucionar a formas crónicas desarrollando una cirrosis hepática en el 20 % de los casos en un curso de 10 - 20 años y de estos otro por ciento ( 15- 20 %) desarrollan un carcinoma hepatocelular.<sup>5</sup>

Todos los datos anteriormente expuestos demuestran el grave problema de salud que representa la infección crónica por los virus de las hepatitis y la necesidad de aplicar medidas de prevención y un tratamiento eficaz en los casos establecidos de infección crónica.

## Tratamiento de la hepatitis crónica B

Los pacientes infectados con el virus de la hepatitis B ( VHB) y que tienen el diagnóstico de hepatitis crónica requieren de tratamiento con antivirales. El medicamento de elección es el interferón alfa (IFN), tanto recombinante como natural, debido a su doble acción inmunomoduladora y antiviral. Se considera que el efecto predominante del interferón en la hepatitis B es inmunomoduladora.<sup>6</sup>

La terapéutica con interferón alfa se utiliza para lograr determinados objetivos como seroconvertir de Ag HBe-anti HBe, que el DNA-VHB se mantenga indetectable en el suero, lograr la seroconversión de Ag HBs-anti HBs, suprimir de forma sostenida la replicación viral y obtener remisión de la enfermedad hepática.

¿ Qué paciente debe ser tratado?

En la selección de los pacientes hay que tener en cuenta que el Ag HBs se mantenga positivo por más de 6 meses de evolución para evitar el tratamiento en los casos que seroconvirtieron espontáneamente en este tiempo, deben tener positivo el Ag HBe (replicación viral estable ), además elevación de la alaninoaminotransferasa ( ALAT) y un diagnóstico histológico compatible con hepatitis crónica.<sup>7</sup>

Uso de interferón en la hepatitis crónica B: Regímenes terapéuticos recomendados:

La dosis recomendada es de 10 millones de unidades (UD) de IFN, tres veces por semana durante 4 meses<sup>7</sup> 5 millones UD diaria, subcutánea por 4 meses.<sup>8</sup>

Con este esquema de tratamiento se obtiene un 30 % de respuesta incompleta (DNA-VHB negativo, seroconversión a anti HBe, Ag HBs positivo) y un 10 % de respuesta completa (seroconversión de Ag HBs-anti HBs) La seroconversión espontánea Ag HBs-anti HBs ocurre solo en un rango de 0 -10 %.<sup>7</sup>

La reactivación de la infección ocurre entre un 5 - 10 % (aproximadamente al año de concluido el tratamiento) de los pacientes que seroconvirtieron a anti HBe.<sup>9</sup>

Los pacientes que están infectados por el virus de la región pre-core tienden en su mayoría a recaer por lo que se debe utilizar pautas más largas de tratamiento de hasta 12 meses<sup>10</sup>. Las dos mutaciones más relevantes del VHB son: gen s, punto de mutación en posición 587, punto de mutación en posición 1896 en la región C, asociado a un curso severo de la clínica.<sup>11</sup>

Factores predictivos asociados a respuesta favorable con el uso de interferón:<sup>7,12</sup>

- hepatitis B adquirida en la adultez.
- bajos niveles séricos de DNA-VHB
- sexo femenino.
- ALAT > 100 U/L
- intensa actividad histológica.
- paciente inmunocompetente(VIH negativo)
- escaso número de hepatocitos con tinción de los núcleos de Ag HBc

Otros tratamientos utilizados en la Hepatitis crónica B<sup>13,14</sup>

Terapia inmunomoduladora:	Terapia anti-viral:

- timosina alfa 1	- lamivudina
- interleukina 2	- fanciclovir
- interleukina 12	- adefovir
- vacuna terapéutica (Ag S y pre S)	- lobucavir
- interferón gamma	- ganciclovir

Dentro del grupo de los antivirales, el más estudiado es la lamivudina. Este anti-viral, suprime el DNA-VHB en casi todos los pacientes tratados, del 17 al 33 % pierde el Ag HBe y el 53 al 56 % tiene una respuesta histológica 1. En un estudio americano donde se comparó el uso de lamivudina y placebo, se encontró que el grupo tratado con el primero, seroconvirtió (pérdida del Ag HBe y aparición de anti HBe, DNA-VHB indetectable en el suero) en el 17 % de los casos, contra un 6 % del grupo placebo. <sup>15</sup>

Un estudio europeo en el que se comparan 3 grupos de tratamiento, obtuvo los siguientes resultados en cuanto a seroconversión: Un primer grupo tratado con lamivudina (100 mg) por 8 semanas y después combinado con Interferón 10 millones de uds, 3 veces por semana durante 16 semanas hasta completar los 6 meses (29 % seroconvirtió); el segundo grupo llevó tratamiento con interferón, 10 millones 3 veces por semana durante 16 semanas (16 % seroconvirtió). El tercer grupo llevó tratamiento con 100mg de lamivudina al día durante 52 semanas (18 % de seroconversión). Se concluye que el rango de seroconversión al año fue similar para la monoterapia con lamivudina y el interferón durante 16 semanas. La combinación terapéutica de lamivudina e interferón incrementa el rango de seroconversión, particularmente en pacientes con elevación moderada de los niveles iniciales de aminotransferasas .<sup>16</sup>

En un año de estudio, la lamivudina fue asociada con un incremento de la mejoría histológica en muchos pacientes con hepatitis crónica B y una dosis diaria de 100 mg fue más efectiva que dosis diaria de 25 mg .<sup>17</sup>

Santantonio y colaboradores<sup>18</sup>, en un seguimiento de 15 casos tratados con 100 mg de lamivudina al día por un año, encontraron respuesta virológica completa y ALAT normal en 11 pacientes (74 %), pero recayeron después del tratamiento. Dos casos tuvieron respuesta virológica y bioquímica sostenida con mejoría histológica (13 %) y los otros dos casos recayeron a mitad de tratamiento y fueron positivos a mutación en locus YMDD (13 %). Aquí se confirma la eficacia de la Lamivudina para la seroconversión a anti-HBe, pero al año de concluir la terapia la mayoría recae, observándose que la resistencia al medicamento puede estar influenciada por mutaciones.

El trasplante de hígado en la hepatitis crónica B (por cirrosis hepática o hepatitis fulminante) se ha visto asociada a un alto rango de reinfección. La lamivudina se ha estado utilizando para prevenir la recurrencia viral después del trasplante y la sobrevida libre de la enfermedad es de 81 % a los 22 meses, similar a la obtenida en la terapia con inmunoglobulinas de la hepatitis B<sup>19</sup>. En este estudio 6 pacientes (19 %) presentaron el fenómeno de breakthrough y todos fueron positivos con mutantes en el locus YMDD.

Mutantes del virus B resistentes a la Lamivudina <sup>20</sup>:

- metionina por valina o isoleucina en locus YMDD
- leucina por metionina en codon 528

La mutación YMDD confiere 10 000 veces más resistencia al tratamiento con lamivudina. Existen algunas diferencias entre interferón y lamivudina que se relacionan a continuación:  
LAMIVUDINA

- Produce ligeros efectos adversos
- No utilizar por menos de 1 año
- Favorece mutantes resistentes
- Seroconversión 16 - 18 % de casos INTERFERON
- Efectos adversos importantes
- Puede utilizarse en ciclos cortos
- Ausencia de mutantes
- Seroconversión 30 % de casos

Atendiendo a lo antes expuesto se debe considerar el uso de la Lamivudina en determinados casos <sup>21,22</sup>:

- en pacientes que esté contraindicado el Interferón o que no respondan al mismo.
- para suprimir viremia antes de realizar el trasplante hepático
- cirrosis hepática descompensada con DNA VHB positivo

Combinaciones terapéuticas:

- interferón asociado a inmunosupresión previa con Prednisona en pacientes con niveles basales de transaminasas < 100 U/L
- interferón asociado a Lamivudina
- lamivudina con fanciclovir

Tratamiento de la Hepatitis crónica D

Para evitar la infección por el virus D es necesario aplicar medidas de prevención y control del virus B, pues además de tener una forma similar de transmisión, el virus D necesita del B para multiplicarse, de ahí la importancia del control de los donantes de sangre, la vacunación contra el virus B de la hepatitis, evitar la promiscuidad y las enfermedades de transmisión sexual, así como una adecuada desinfección de instrumental, equipos, jeringuillas y agujas <sup>23</sup>.

El interferón es el único medicamento que ha mostrado alguna eficacia en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus D. La mejor respuesta se obtiene con dosis de 9 - 10 millones de

unidades 3 veces por semana durante un año, aunque la recaída es muy común al detener la terapia <sup>24,25</sup>.

Según Carreño y colaboradores <sup>26</sup> alrededor del 30 % de los pacientes tratados con Interferón, tienen una normalización de la ALAT y pérdida del RNA-VHD, así como mejoría histológica durante el tratamiento, pero esta respuesta no es sostenida al concluir el ciclo y la mayoría de los pacientes recaen bioquímica y virológicamente. La prolongación del tratamiento hasta el año parece ser mejor en la obtención de respuesta aunque el rango de recaída es similar cuando se compara con los cursos cortos.

Los pacientes con hepatitis crónica D coinfectados con otros virus, como el VHC y el VIH, tienen una mala respuesta al tratamiento con el interferón.

Otros tratamientos como inmunomoduladores (levamisol), esteroides, azatioprina y otros agentes antivirales (ribavirina) han tenido resultados negativos.

No existen hasta el momento reportes de factores relacionados con la respuesta sostenida al tratamiento en esta infección.

#### Tratamiento de la Hepatitis crónica C

El screening de los anticuerpos del VHC en los donantes de sangre, fue la medida inicial para disminuir el riesgo de transmisión del virus. En los E.U.A esta medida ha disminuido el riesgo de infección desde un 3.84 % antes del screening del anti-VHC a un 0.57 % después del mismo. En España, Esteban y colaboradores, también obtuvieron una disminución del riesgo de transmisión de la infección con la incorporación de los anticuerpos del VHC como screening en los donantes de sangre.<sup>27</sup>

En los pacientes con hepatitis crónica C, el tratamiento con inmuno-estimulantes y corticoides es ineficaz, solo la terapia con antivirales está justificada en la actualidad.

Existen dos regímenes terapéuticos aprobados en la actualidad <sup>28</sup>:

- monoterapia con interferón alfa
- terapia combinada con interferón alfa y ribavirina

La terapia combinada es más costosa y está asociada a mayores efectos adversos que la monoterapia, pero se obtiene con ella un mayor rango de respuesta sostenida. En estos momentos la monoterapia con Interferón debe reservarse para pacientes que tengan contraindicaciones al uso de la ribavirina.

La dosis recomendada del interferón es de 3 millones de unidades (MU) 3 veces a la semana (3v/sem). La ribavirina se administra por vía oral a una dosis de 1000 mg para los pacientes de menos de 75 kg de peso o 1200 mg para los de mayor peso, a dosis fraccionadas de 2 veces al día.

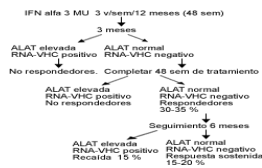
El National Institutes of Health (NIH) en conferencia de consenso para el manejo de los pacientes con hepatitis crónica C, aprobó los siguientes criterios de tratamiento<sup>29</sup>.

1. Adultos de 18-60 años
2. Pacientes con elevación de las aminotransferasas
3. Pacientes con presencia de anti-VHC y RNA-VHC en suero
4. Biopsia hepática con moderada-severa actividad necroinflamatoria, algún grado de fibrosis y cirrosis compensada

En caso de coinfección con el virus de inmunodeficiencia, se debe realizar conteo de CD4, ya que si la cifra es normal o mayor de 400 /ml, la respuesta al tratamiento es similar a los pacientes no infectados por el VIH.<sup>30</sup>

Los pacientes con cirrosis descompensada, aminotransferasas normales, trasplantados de órganos y los que tengan contraindicaciones al interferón, no deben ser tratados <sup>29</sup>

Figura 1 Algoritmo de tratamiento con Interferón (IFN) en la Hepatitis crónica C.



Como se observa en la Fig.1 solo el 15 al 20 % de los pacientes tratados con IFN logran tener respuesta sostenida, lo que ha hecho que otros autores ensayen nuevas terapias (terapia combinada de IFN y ribavirina) en los pacientes no respondedores y en los pacientes con respuesta completa y recaída posterior. En estas series se demuestra que la Ribavirina asociada a IFN aumenta significativamente el índice de respuesta sostenida <sup>31,32</sup>.

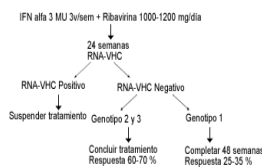
La FDA (Food and Drug Administration) aprobó en 1998 el tratamiento combinado de IFN + ribavirina para pacientes no respondedores, recidivantes y que nunca antes hubieran recibido tratamiento <sup>33</sup>.

En otro estudio <sup>34</sup>, utilizando la dosis recomendada de IFN alfa, 3 MU / 3v sem + ribavirina 1000-1200 mg al día por 6 meses, se obtuvieron resultados similares a los descritos por Brillanti <sup>31</sup> y Schavarcz <sup>32</sup>.

Como se planteó anteriormente, el tratamiento con IFN como monoterapia, debe tener un curso de 48 semanas, aún con independencia del genotipo viral. En el caso de los pacientes tratados con terapia combinada, la duración óptima del tratamiento, depende del genotipo viral. Se ha visto que el genotipo 1b tiene baja respuesta sostenida en comparación con el 2a y 3 <sup>35,36</sup>

Aproximadamente el 70 % de los pacientes con genotipo 2a y 3, tienen respuesta sostenida durante la terapia combinada y un curso de 24 semanas de duración con esta conducta, es equivalente al curso de 48 semanas. Al contrario, los pacientes con genotipo 1, tienen bajo porcentaje de respuesta sostenida con terapia combinada (25-35 %) y un ciclo de 48 semanas de duración es el recomendado (figura.2). <sup>28</sup>

Figura 2. Algoritmo de tratamiento en la Hepatitis crónica C según genotipo viral



¿ Qué hacer antes de la terapia ?

1. Biopsia hepática para confirmar diagnóstico de hepatitis crónica, precisar grado de actividad necroinflamatoria y estadificar la enfermedad.
2. RNA-VHC por PCR (Reacción de la Polimerasa en Cadena).
3. Test de genotipo viral (ó serotipo) para manejar duración del tratamiento.
4. ALAT
5. Consentimiento del paciente sobre riesgos y beneficios de la terapia.

¿Qué hacer durante la terapia ?

1. Conteo hematológico: Hb, Hto, Leucocitos, Plaquetas y ALAT en la semana 1, 2, 4 y después con intervalos de 4 - 8 semanas.
2. Ajustar dosis de Ribavirina (200 mg de una vez) disminuyéndola si Hb < 10 g/dl o Hto < 30 % y suspenderla si anemia severa (Hb < 8 g/dl o Hto < 26 %).
3. RNA-VHC a las 24 semanas.
4. Medir TSH (Hormona estimulante del tiroides) cada 3 meses.
5. RNA-VHC al final del tratamiento para valorar respuesta.

¿Qué hacer después del tratamiento ?

1. Medir ALAT cada 2 meses por 6 meses.
2. RNA-VHC por PCR a los 6 meses de concluido el tratamiento. Si el RNA es negativo el pronóstico es excelente (Recidivas raras)

Otros tratamientos empleados asociados al IFN.

1. Timosina alfa 1
2. Interleukina 10 y otras citokinas
3. Flebotomías
4. Antioxidantes (N - acetilcisteína)
5. AINES (Antinflamatorios no esteroideos)
6. Acido ursodesoxicólico

La timosina alfa 1 se ha empleado en la hepatitis crónica C unida al IFN. Moscarella y colaboradores, en un estudio de 6 meses concluyeron que esta asociación fue más efectiva que el IFN solo y que pudiera representar una alternativa en los pacientes con esta afección.<sup>37</sup>

Se ha planteado el uso de interleukina 10 y otras citokinas como posibilidades de asociación al IFN.<sup>38</sup>

Los pacientes no respondedores al tratamiento con IFN, tienen cifras elevadas de hierro intrahepático y niveles elevados de ferritina, esto favorece la oxidación en los hepatocitos con formación de radicales libres; por lo tanto, mayor lesión y necrosis celular, de ello se deduce el uso de flebotomías y antioxidantes en combinación con IFN.<sup>39</sup>

Se ha demostrado que el IFN produce liberación intracelular de ácido araquidónico y su metabolito, la PG E2, tiene propiedades inmunosupresoras. Los AINES, inhiben la vía ciclooxygenasa bloqueando la síntesis de PG E2 y aumentan la concentración de la 2'-5' oligoadenilato sintetasa, enzima con acción antiviral .<sup>36</sup>

Todos estos tratamientos alternativos unidos al IFN, no han demostrado la eficacia que se esperaba de ellos .<sup>40</sup>

Factores predictivos de respuesta al IFN en la hepatitis crónica C .<sup>41</sup>

- Factores que dependen del virus:
  - nivel de replicación viral. RNA-VHC > 1-2 millones de copias genómicas / ml (peor respuesta).
  - genotipo viral 1b (peor respuesta)
  - quasiespecies: Si tiene mayor número (peor respuesta)
- Factores relacionados con el huésped:
  - grado de actividad inflamatoria y estadio de la enfermedad a mayor actividad, peor pronóstico
  - a mayor fibrosis, peor respuesta
  - tiempo de infección a mayor tiempo, peor respuesta
  - enfermedades asociadas: SIDA, Insuficiencia renal crónica peor respuesta
  - sobrecarga de hierro, ferritina peor respuesta
  - colestasis a mayor colestasis, peor pronóstico
- Factores relacionados con el IFN:
  - IFN alfa 2a, alfa 2b, menos eficaz
  - leucocitario natural y linfoblastoide, más eficaz
  - anticuerpos anti-IFN, peor pronósticoEl factor predictivo de remisión a largo plazo es lo que sucedió a los 6 meses de concluido el tratamiento: respuesta bioquímica y virológica sostenida.

### Interferón pegilado

Más recientemente se está empleando una formulación de interferón alfa de acción prolongada, el cual se realiza por unión de los componentes del IFN alfa y el polietilenglicol que forma una larga cadena que se conoce como IFN-PEG (interferón pegilado) y es administrado subcutáneamente 1 vez a la semana, con menos efectos adversos que el estándar y con el cual se obtienen picos mantenidos en sangre de hasta 90 horas o más y se habla de que tiene resultados similares a los logrados con la terapia combinada de IFN estándar y ribavirina <sup>33,40</sup>.

En la actualidad se están desarrollando nuevos agentes que incluyen inhibidores de las enzimas virales como son los inhibidores de las proteasas, las helicasas y polimerasas. La vacunación es otra alternativa y en estos momentos se están realizando grandes esfuerzos para lograr su obtención con vistas a desarrollar acciones preventivas.<sup>42</sup>

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Malik AH, Lee WM. Chronic hepatitis B virus infection: treatment strategies for the next



- millennium. *Ann Intern Med* 2000; 132:723-31.
2. Valdés García L. Enfermedades emergentes y reemergentes. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 1998.
  3. Delgado González G, Galindo Sardiña MA, Pérez Blanco P. Hepatitis B en Cuba: década de los 90 y más allá del 2000. En: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Aplicaciones médicas de la biotecnología. Biotecnología Habana' 99; 1999 Nov 28 - Dic 3 La Habana. La Habana: Elfos Scientiae; 1999.pp.O20-O21.
  4. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:319-23.
  5. Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 324-8.
  6. Padrón GJ. Bases moleculares para el estudio de las hepatitis virales. La Habana: Elfos Scientiae; 1998.
  7. Scully LJ. Treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Can J Gastroenterol* 1997; 11:17-20.
  8. Di Bisceglie AM. Long-term outcome of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995; 22:65-7.
  9. Perrillo RP. Interferon therapy of chronic hepatitis B. En: Arroyo V, Bosh J, Rodes J, Eds. Treatments in hepatology. Barcelona: Masson; 1995.pp.141-53.
  10. Perrillo RP. Chronic hepatitis B: problem patients (including patients with decompensated disease). *J Hepatol* 1995; 22:45-8.
  11. Grob PJ. Hepatitis B:virus, pathogenesis and treatment. *Vaccine* 1998; 16:11-6.
  12. Minuk YG. Principles in the management of chronic hepatitis B viral infection. (review) *Can J Gastroenterol* 1999; 13:75-7.
  13. Nicoll A, Locarnini S. Present and future directions in the treatment of chronic hepatitis B infection. (review) *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 843-54.
  14. Morrey JD, Korba BE, Sidwell RW. Transgenic mice as a chemotherapeutic model for hepatitis B virus infection. *Antivir Ther* 1998; 3:59-68.
  15. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HWL, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341:1256-63.
  16. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, Farrell G, Sherman M, Willems B, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46:526-8.
  17. Lai C-L, Chien R-N, Leung NWY, Chang T-T, Guan R, Tai D-I, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339:61-8.
  18. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti-HB e/ HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 2000; 32:300-6.
  19. Malkan G, Cattral MS, Humar A, AL Asghar H, Greig PD, Hemming AW, et al. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2000; 69:1403-7.
  20. Rey D, Fritsch S, Schmitt C, Partisani M, Kempf-Durepaire G, Nicolle M, et al. Emergence of resistant hepatitis B virus strains during long-term lamivudine therapy in human immunodeficiency virus co-infected patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24:125-7.
  21. Petry W, Erhardt A, Heintges T, Haussinger D. New developments in therapy of chronic hepatitis B. When are nucleoside analogs indicated? *Z Gastroenterol* 2000; 38:77-87.
  22. Renner EL. Hepatitis B: when to use lamivudine? *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130:39-41.

23. Huo T-I, Wu J-C, Lin R-Y, Sheng W-Y, Chang F-Y, Lee S-D. Decreasing hepatitis D virus infection in Taiwan: An analysis of contributory factors. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:747-51.
24. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2 a. *N Engl J Med* 1994; 330:88-94.
25. Van Leewen DJ, Dadrat A. Viral hepatitis and its imitators I: women's medicine. En: Blackwell RE, Ed. Cambridge: Blackwell Science; 1996.pp.324-38.
26. Carreño V, Bartolomé J, Madejón A. Hepatitis delta virus infection: molecular biology and treatment. *Dig Dis* 1994; 12:265-75.
27. González A, Esteban JI, Madoz P, Viladomiu L, Genesca J, Muñoz E, et al. Efficacy of screening donors for antibodies to the hepatitis C virus to prevent transfusion-associated hepatitis: final report of a prospective trial. *Hepatology* 1995; 22:882-5.
28. National Institutes of Health. Chronic Hepatitis C: current disease management. New York: NIH; 2000 [Publication no 99-42 30].
29. National Institutes of Health. Consensus development conference: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1).
30. Spengler U, Rockstroh JK. Hepatitis C in the patient with human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 1998; 29: 1023-30.
31. Brillanti S, Miglioli M, Barbara L. Combination antiviral therapy with ribavirin and interferon alfa relapsers and non-responders: Italian experience. *J Hepatol* 1995; 23:13-6.
32. Schvarcz R, Ando Y, Sonnenborg A, Weiland O. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: swedish experience. *J Hepatol* 1995; 23:8-12.
33. Lam NP. Hepatitis C: natural history, diagnosis and management. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:961-76.
34. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-92.
35. Lai MY. Firstline treatment for hepatitis C: combination interferon/ribavirin interferon monotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:130-3.
36. Olaso V, Córdoba J, Prieto M. Tratamiento de la hepatitis crónica C. *Rev Esp Enf Dig* 1997; 89:621-37.
37. Moscarella S, Buzzelli G, Romanelli RG, Monti M, Giannini C, Careccia G, et al. Interferon and thymosin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C: preliminary results. *Liver* 1998; 18:366-9.
38. Levine RA. Treating histologically mild chronic hepatitis C: monotherapy, combination therapy, or tincture of time? *Ann Intern Med* 1998; 129:323-6.
39. Van Thiel DH, Friedlander L, Mallory P, Fagivoli S, Wright HI, Gasbarrin A, et al. Re-treatment of hepatitis C interferon non-responders with larger doses of interferon with and without phlebotomy. *Gastroenterology* 1994; 106:1002.
40. Arús Soler E. Estado actual del tratamiento de las hepatitis virales crónicas. *Jornadas LUSO-Cubanas de Gastreenterologia em Medicina Geral e Familiar*; 2000 Jul 21-26; Varadero. Lisboa: Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa; 2000.pp.36-39.
41. Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, Tsubota A, Saitoh S, Susuki Y, et al. Predictive value of different hepatitis C serological assays in the treatment of chronic hepatitis C with interferon a. *J Gastroenterol* 1999; 34:94-9.
42. Gish GR. Future directions in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection. *Can J Gastroenterol* 1999; 13:57-62.

## **SUMMARY.**

The consequence of the hepatic damage by virus with produce chronic lesions constitute a problem of the world health. An up-to- date revision of the treatment of the chronic B, C and D hepatitis was done with reference of the published works in the specialized literature.

Subjet headings: HEPATITIS, CHRONIC VIRAL/theraphy

[\*\*Indice Anterior Siguiente\*\*](#)