

## ARTICULO ORIGINAL

## Evolución bioquímica y respuesta histológica de pacientes con hepatitis C bajo tratamiento antiviral.

## Biochemical Evolution and Histological Response of Patients with Hepatitis C Undergoing Antiviral Therapy.

Dr. Omar Julián Hernández Ojeda,<sup>(1)</sup> Dr. Marcos Félix Osorio Pagola,<sup>(2)</sup> Dr. Orelvis Martínez Martínez,<sup>(3)</sup> Ing. Denis Monzón Vega,<sup>(4)</sup> Dra. Mabel Vega Galindo.<sup>(5)</sup>

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Hospital Provincial "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". <sup>2</sup> Especialista de I Grado en Gastroenterología y Medicina General Integral. Ms. C. en Enfermedades Infecciosas. Profesor Asistente. Hospital Provincial "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". <sup>3</sup> Especialista de I Grado en Gastroenterología. Hospital Provincial "Abel Santa María Cuadrado" Pinar del Río. <sup>4</sup> Ingeniero en Telecomunicaciones. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. <sup>5</sup> Especialista de I Grado en Bioestadística. Profesor Instructor. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Cienfuegos.

## RESUMEN

**Fundamento:** la hepatitis C es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial y la indicación más frecuente de trasplante hepático en muchos países.

**Objetivo:** determinar la evolución bioquímica y respuesta histológica de pacientes con hepatitis crónica tipo C bajo tratamiento con Interferón alfa 2b recombinante y ribavirina atendidos en consulta provincial de Hepatología.

**Métodos:** estudio observacional y descriptivo, en 31 pacientes portadores del virus de la hepatitis C, remitidos a la consulta de Hepatología Provincial de Cienfuegos en el Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", entre enero de 2007 y junio de 2009; y tratados con interferon alfa 2b recombinante más ribavirina. Se estudiaron las variables: edad, sexo, posible vía de infección, valores séricos de alanito aminotransferasa, evaluación bioquímica (al concluir el tratamiento y al finalizar el seguimiento) y respuesta histológica. Para la evaluación de la actividad histológica de las lesiones hepáticas crónicas se empleó el índice de Knodell. Para comparar los resultados (respuesta bioquímica y la respuesta histológica) antes y después del tratamiento se empleó la Prueba de los Signos.

**Resultados:** El sexo femenino predominó en la muestra (58,1 %). La edad promedio fue de 45,5±11,6 años. La vía posible de transmisión no se pudo identificar en 51,6 % de los pacientes. El tratamiento quirúrgico fue identificado como vía de infección en el 22,6 %, seguido del tratamiento parenteral reiterado (16,1 %). **Conclusión:** al finalizar el tratamiento se obtuvo un mayor porcentaje de respuesta en cuanto a la evolución bioquímica y a la respuesta histológica.

**Palabras clave:** hepatitis viral humana; hepatitis C, virus hepatitis C; interferón alfa-2b. ribavirina

**Límites:** Humano; adulto

## ABSTRACT

**Background:** Hepatitis C is a major health problem worldwide and the most common indicator for the need of a liver transplantation in many countries.

**Objective:** To determine the biochemical evolution and the histological response of patients with chronic hepatitis C who were treated with ribavirin and recombinant interferon alfa-2b in the provincial Hepatology consultation.

**Methods:** A descriptive observational study was

**Recibido:** 19 de abril de 2011

**Aprobado:** 13 de mayo de 2011

## Correspondencia:

Dr. Marcos Félix Osorio Pagola.

Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima".

Calle 51 A y Ave. 5 de Septiembre. Cienfuegos, Cuba, CP: 55 100.

**Dirección electrónica:** [marcos.osorio@gal.sld.cu](mailto:marcos.osorio@gal.sld.cu)

conducted. It included 31 patients who presented the hepatitis C virus and were treated in the Hepatology consultation of the Provincial General University Hospital of Cienfuegos "Dr. Aldereguía Gustavo Lima" from January 2007 to June 2009. These patients were administered with ribavirin and *recombinant interferon alfa-2b*. Variables such as age, sex, possible route of infection, aminotransferase alanine serum, biochemical evaluation (after treatment and after follow-up) and histological response were included. In order to assess the histological activity of chronic liver injuries Knodell Index was used. In order to compare the results (biochemical and histological response) before and after treatment the Sign Test was used.

**Results:** Women were predominant in the sample group (58.1%). The average age was  $45.5 \pm 11.6$  years. The possible route of transmission could not be identified in 51.6% of patients, while surgical treatment was identified as the route of infection in 22.6% of the cases, followed by repeated parenteral treatment in 16.1% of them.

**Conclusion:** By the end of treatment there was a higher response rate in terms of biochemical changes and histological response.

**Key words:** hepatitis, viral, human; hepatitis C; Interferon alfa-2b; ribavirin

**Limits:** Human; adult

## INTRODUCCIÓN

Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la actual epidemia de hepatitis C es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, con frecuencias que oscilan de un 0,5 % a más del 10 % en dependencia de la región del mundo en estudio. Es una causa importante de enfermedad crónica y la indicación más frecuente de trasplante hepático en muchos países. <sup>(1,2-6)</sup> Se estima que en el mundo existen entre 170 y 240 millones de portadores del virus de la hepatitis C (VHC). <sup>(7)</sup>

La infección progresa lentamente y es a menudo asintomática, y se diagnostica en la mayoría de los casos de forma casual durante los estudios bioquímicos rutinarios. Es de notar que del 20 al 47 % de los casos desarrollan complicaciones como cirrosis hepática y hepatocarcinoma. <sup>(8-10)</sup>

En Cuba, un estudio realizado en 1997 mostró una prevalencia del 0,9 % en donantes. <sup>(11)</sup>

El tratamiento con interferón alfa en monoterapia fue la primera posibilidad de tratamiento para la hepatitis crónica por VHC, al que se sumó años después el tratamiento combinado con ribavirina. <sup>(12)</sup> La eficacia del tratamiento de enfermos con hepatitis crónica por virus C (HCC) ha mejorado notablemente desde la introducción del interferón pegilado (PEG) con respecto a tratamientos anteriores, según se desprende de los resultados de ensayos clínicos realizados. <sup>(13,14)</sup> En la

actualidad, el tratamiento de elección de la HCC es la administración del PEG y ribavirina (RBV) que parece ser especialmente eficaz en enfermos tratados por primera vez, <sup>(15)</sup> y ha mostrado respuesta viral sostenida (RVS) hasta en un 60 % de los pacientes en general. <sup>(16)</sup>

El presente estudio está encaminado a determinar la evolución bioquímica y la respuesta histológica de pacientes con hepatitis crónica tipo C bajo tratamiento con interferón alfa 2b recombinante y ribavirina, atendidos en consulta provincial de hepatología.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y descriptivo, de serie de casos, con 31 pacientes portadores del virus de la hepatitis C, remitidos a la consulta de Hepatología Provincial de Cienfuegos en el Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", entre los meses de enero del 2007 a junio del 2009.

### Criterios de inclusión:

1. Todos los pacientes a los que se detectó, en dos análisis de sangre consecutivos, el anticuerpo frente al virus C de la hepatitis entre enero del 2007 y junio del 2009.
2. Pacientes de ambos sexos de 20 años y más.
3. Pacientes con lesión hepática crónica causada por el virus C de la hepatitis.
4. Pacientes con cifras de alanito- aminotransferasa (ALAT) dos veces por encima del valor normal establecido antes de comenzar el tratamiento antiviral.

### Criterios de exclusión

1. Pacientes a los que no se pudo realizar biopsia por problemas técnicos en la toma de muestra.
2. Muestra de biopsia no útil.
3. Historia clínica no disponible o incompleta.
4. Embarazadas o mujeres lactando.
5. Dificultad en el procesamiento de las muestras de biopsia en el departamento de patología.
6. Pacientes que interrumpieron el tratamiento por más de un mes.
7. Pacientes que abandonaron el tratamiento.
8. Pacientes alcohólicos.
9. Pacientes coinfectados HVC-HVB o HVC-HIV.
10. Pacientes del sexo masculino con cifras de hemoglobina  $\leq 13$  g/L, y del sexo femenino con cifras  $\leq 12$  g/L, antes de comenzar el tratamiento antiviral.

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, y se revisaron los registros de informes laparoscópicos y de biopsias del servicio de gastroenterología, el registro de biopsias del departamento de anatomía patológica y los informes de las biopsias hepáticas de cada paciente, información que quedó recogida en un formulario de datos.

El tratamiento fue indicado por un año y los medicamentos utilizados: el interferón alfa 2 b recombinante humano (Heberón Alfa R. Heber Biotec. La Habana, Cuba) a una dosis de  $3 \times 10^6$  UI IM 3 veces por semana y la ribavirina (200 mg), a una dosis de 1200 mg, en pacientes con peso  $\geq 75$  Kg; y 1000 mg en pacientes con peso  $< 75$  kg. Todos los pacientes se evaluaron mensualmente mediante examen clínico, hemograma, determinación de ALAT y conteo de plaquetas, durante el período de tratamiento y los primeros 6 meses después de finalizado este.

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, posible vía de infección, valores séricos de alanina aminotransferasa (ALAT) por el método colorimétrico, considerándose el intervalo de normalidad hasta 12 unidades/litro, considerándose normal hasta 41 u/L en el hombre y 31 u/L en la mujer, diagnóstico histológico hepático, evaluación bioquímica al concluir el tratamiento, evaluación bioquímica al finalizar el seguimiento y respuesta histológica.

La evaluación bioquímica se clasificó al finalizar el tratamiento (48 semanas) en:

- No respondedor: cuando las cifras de ALAT se elevaron más respecto al valor inicial o cuando no disminuyeron respecto al nivel alterado inicialmente.
- Respondedor: cuando las cifras de ALAT se normalizaron.
- Respondedor parcial: si las cifras de ALAT descendieron respecto al valor inicial sin llegar a cifras normales.

En los respondedores la evaluación bioquímica se clasificó al finalizar el seguimiento (72 semanas) en:

- Respuesta sostenida: cuando persistió la normalización de las cifras de ALAT.
- Recaída: cuando aumentó la cifra de ALAT al menos en una ocasión.

Se tuvo en cuenta el diagnóstico histológico hepático en cada paciente al comenzar el tratamiento y al finalizar el seguimiento (72 semanas).

La biopsia hepática percutánea guiada por laparoscopia (o a ciegas), según cada caso, antes de iniciar tratamiento médico y al finalizar el seguimiento, se ejecutó en el servicio de gastroenterología del hospital por personal calificado, empleando el trocar de Menghini. La muestra de tejido se fijó en formol al 10 %. El procesamiento de las muestras de hígado se realizó en el departamento de Patología: se tiñeron con hematoxilina y eosina, y se evaluaron por un patólogo, determinando en los casos de hepatitis crónica el grado de actividad necroinflamatoria a nivel periportal, lobulillar y portal y el estado de la enfermedad en cuanto a fibrosis (presente o no), según los métodos semicuantitativos para la evaluación de la actividad histológica de las lesiones hepáticas crónicas propuesto por Knodell (índice de Knodell).

La respuesta histológica en cada paciente se clasificó de la siguiente forma:

- En remisión o mejorado: histología hepática normal, con ausencia de lesiones iniciales (al momento del diagnóstico) y disminución del índice de Knodell sin empeoramiento de la escala cualitativa.
- Sin remisión: cuando no se modificó evolutivamente el índice de Knodell, o empeoró.

Las laparoscopias y las biopsias hepáticas se realizaron con el consentimiento de cada paciente.

La información se computó con el programa procesador de encuesta SPSS versión 15. Para su procesamiento, se empleó el porcentaje como medida matemática para análisis de datos cualitativos; para la variable cuantitativa edad la media aritmética como medida de tendencia central; y para conocer su variabilidad o dispersión la desviación estándar.

Para comparar los resultados (respuesta bioquímica y la respuesta histológica) antes y después del tratamiento se empleó la Prueba de los Signos.<sup>(17)</sup>

Los resultados se presentan de forma gráfica y tabular y su análisis permitió dar salida a los objetivos planteados.

## RESULTADOS

El total de pacientes estuvo ubicado en un intervalo de edad de 20 a 69 años con una edad promedio de  $45,5 \pm 11,6$  años; superior en el sexo femenino con  $46,7 \pm 10,6$  años al compararlo con el masculino ( $43,7 \pm 13,2$  años). También se observó predominio del sexo femenino. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Pacientes portadores del virus de la hepatitis C remitidos a consulta de hepatología según edad y sexo.

Edad	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
20-29	1	5,5	2	15,4	3	9,7
30-39	3	16,7	3	23,1	6	19,3
40-49	7	38,9	4	30,7	11	35,5
50-59	5	27,8	2	15,4	7	22,6
60-69	2	11,1	2	15,4	4	12,9
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>
% horizontal	58,1 %		41,9 %		100	
Media y desviación estándar	$46,7 \pm 10,6$ años		$43,7 \pm 13,2$ años		$45,5 \pm 11,6$ años	

Al clasificar a los pacientes según la posible vía de infección, en el 51,6 % esta no se pudo identificar. El tratamiento quirúrgico fue identificado como vía de infección en 7 de ellos 31 pacientes (22,6 %). (Tabla 2)

En cuanto a la evolución bioquímica de los pacientes a las 48 semanas de tratamiento, el mayor porcentaje (54,8 %) fue de pacientes respondedores. Al aplicar Prueba de los Signos para comparar los resultados del tratamiento

en la evolución bioquímica de los pacientes al llegar a la consulta y a las 48 semanas de tratados, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $K=22$ ;  $P$  binomial  $=0,8389$ ;  $\hat{\alpha}=0,05$ ). Con una confiabilidad de un 95 %, se constató que los pacientes mejoraron con el tratamiento. (Tabla 3)

**Tabla 2.** Posibles vías de infección en pacientes portadores del virus de la hepatitis C.

Vía de infección	No.	%
Tratamiento quirúrgico	7	22,6
Tratamiento parenteral reiterado	5	16,1
Transfusión de sangre y hemoderivados	3	9,7
No identificable	16	51,6
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

**Tabla 3.** Evolución bioquímica a las 48 semanas de tratamiento

Evolución bioquímica	No.	%
No Respondedor	9	29,0
Respondedor	17	54,8
Respondedor parcial	5	16,1
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

$K=22$      $P$ . binomial  $=0,8389$      $\hat{\alpha}=0,05$

Al analizar la evolución bioquímica de los 17 pacientes portadores del virus de la hepatitis C clasificados como respondedores, a las 72 semanas de tratamiento, 14 (82,4 %) pacientes mostraron una respuesta sostenida, y 3 (17,6 %) manifestaron recaídas.

En cuanto a la respuesta histológica resultaron "en remisión" 23 pacientes (74,2 %) y "sin remisión" 8 pacientes (25,8 %). Al aplicar la técnica estadística no paramétrica conocida como Prueba de los Signos para comparar los resultados del tratamiento en la evolución histológica de los pacientes al llegar a la consulta y después de su tratamiento, se obtuvo ( $K=23$ ;  $P$  binomial  $=0,29522$ ;  $\hat{\alpha}=0,01$ ), con una confiabilidad de un 99 %, que los pacientes mejoraron en su respuesta histológica con el tratamiento.

Al relacionar el sexo y la respuesta histológica, se obtuvo que de los 23 pacientes "en remisión", 15 (65,2%) fueron del sexo femenino, mientras que en los 8 pacientes "sin remisión" predominó el sexo masculino con 5 pacientes (62,5 %). (Tabla 4)

Al relacionar la respuesta histológica con la vía de infección, en los dos grupos de pacientes predominó la vía "no identificable" con 12 (52,2 %) de los 23 pacientes "en remisión" y 4 (50 %) de los 8 pacientes "sin remisión".

De los 23 pacientes clasificados como "en remisión", el tratamiento quirúrgico fue identificado como posible vía de infección en 5 pacientes (21,7 %). De los 8 pacientes clasificados como "sin remisión", el tratamiento

quirúrgico fue identificado como vía de infección en 2 pacientes (25 %). (Tabla 5)

**Tabla 4.** Distribución de pacientes según sexo y respuesta histológica.

Sexo	Respuesta histológica				Total	
	En remisión		Sin remisión		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
Masculino	8	34,8	5	62,5	13	41,9
Femenino	15	65,2	3	37,5	18	58,1
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

**Tabla 5.** Distribución de pacientes según vías de infección y respuesta histológica.

Vía de infección	Respuesta histológica			
	En remisión		Sin remisión	
	No.	%	No.	%
Tratamiento quirúrgico	5	21,7	2	25
Transfusión de sangre y hemoderivados	2	8,7	1	12,5
Tratamiento parenteral reiterado	4	17,4	1	12,5
No identificable	12	52,2	4	50,0
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

## DISCUSIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C es una de las causas más importantes de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. <sup>(4,11)</sup>

El tratamiento de la hepatitis crónica C continúa siendo un reto para la comunidad científica internacional. <sup>(12)</sup> Existe una gran población de pacientes con pocas opciones terapéuticas frente al virus C de la hepatitis, y la terapia antiviral se ha convertido en enfoque de investigaciones con respecto al tratamiento para la infección. <sup>(13,14)</sup>

En cuanto a los pacientes infectados, algunos investigadores plantean que epidemiológicamente es de destacar la proporción de 2/1 entre hombre/mujer y la edad media de 43 años, <sup>(15,16)</sup> similar a la edad promedio obtenida en este trabajo y como se describe habitualmente en la literatura, <sup>(17)</sup> sin embargo, hubo un predominio del sexo femenino. Sabina y Col. <sup>(18)</sup> estudiaron características epidemiológicas de la hepatitis C en donantes de sangre en la provincia Cienfuegos observando un predominio del sexo masculino en los seropositivos.

No pudo ser identificada la posible vía de transmisión de la enfermedad en algo más de la mitad de los pacientes (51,6 %), resultado similar al presentado por Pérez Mota y col. <sup>(16)</sup> Deben existir otras posibles vías de transmisión no identificadas en estos pacientes, como la sexual. La transfusión de sangre y hemoderivados ocupó el tercer lugar dentro de las posibles vías de infección con solo 9,7 %, lo que puede deberse a que la detección de la

infección en los bancos de sangre mediante el Anti-HVC ha contribuido a desplazar esta vía que años atrás se consideraba la principal. El tratamiento quirúrgico y el tratamiento parenteral reiterado fueron dos vías posibles de transmisión importantes en los pacientes estudiados, resultado que también se correspondió con la bibliografía revisada.<sup>(19)</sup>

Al estudiar donantes de sangre seropositivos en Cienfuegos, se comprobó que las variables de riesgo con valores más altos fueron las transfusiones recibidas, tratamientos parenterales, antecedentes de enfermedad de transmisión sexual (ETS) y se halló alta prevalencia de asma entre los pacientes seropositivos al VHC.<sup>(18)</sup>

Las ALAT pueden elevarse ante cualquier daño hepático con independencia de la causa.<sup>(21)</sup> Al estudiar la respuesta bioquímica al final del tratamiento (48 semanas), (comprobando estadísticamente sus niveles de ALAT al comienzo y final del tratamiento), se observó que los pacientes tienen una mejoría, ya que fue superior el número de pacientes en la categoría de respondedores. En un ensayo clínico-terapéutico fase IV, abierto, no controlado y multicéntrico, rectorado por el Instituto de Gastroenterología y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología en el período comprendido de mayo de 2001 a mayo de 2006, en el que participó el Hospital Provincial de Cienfuegos, se obtuvo, con el empleo de la misma terapia, 50,8 % de respuesta bioquímica sostenida.<sup>(21)</sup> En esta investigación, con el empleo combinado de Interferón y Ribavirina, se ha obtenido un mayor porcentaje de respuesta bioquímica sostenida. Un resultado similar fue presentado por Galbán y Vega,<sup>(22)</sup> quienes en otro estudio cubano, aleatorizado, a doble ciegas y controlado con 47 pacientes afectados de Hepatitis crónica C y tratados con terapia combinada, obtuvieron 72 % de normalización de las transaminasas.

La literatura reporta una disminución en la actividad histológica de la enfermedad crónica y de la fibrosis con el uso combinado de Interferón y Ribavirina.<sup>(17)</sup> Por ello, el 58,1 % de pacientes en remisión histológica observado en el presente estudio seis meses después de concluido el tratamiento, es una respuesta aceptable y

alentadora. Por su parte, Sánchez Rodríguez y col. encontraron en su estudio un 41,3 % del total de pacientes con mejoría histológica, a expensas de la reducción de la fibrosis y pocos cambios en la inflamación,<sup>(21)</sup> mientras que en la investigación de Galbán y Vega<sup>(22)</sup> se obtuvo un 73 % de mejoría histológica. El sexo femenino mostró un mayor porcentaje de pacientes cuya respuesta histológica al finalizar el seguimiento fue "en remisión"; lo contrario ocurrió en el sexo masculino, identificado como uno de los factores de riesgo que favorecen una progresión más rápida de la hepatitis por VHC.<sup>(23)</sup> Un estudio realizado en Brasil coincide con el nuestro al encontrar mayores tasas de respuesta entre las mujeres.<sup>(24)</sup>

La posible vía de adquisición de la infección se ha propuesto como uno de los factores relacionados con la progresión de la hepatitis crónica C. Múltiples han sido los reportes sobre esta relación en la pasada década, en la que se recoge una amplia variedad de resultados a favor o no de esta asociación.<sup>(25)</sup> En el estudio realizado, los pacientes cuya posible vía de transmisión fue el tratamiento quirúrgico, se mostraron con mayor frecuencia en remisión histológica. Resultados publicados por algunos investigadores reflejan la conexión entre una progresión acelerada de la fibrosis y la vía transfusional, así como lenta progresión en la no relacionada a transfusiones.<sup>(26)</sup>

Las principal limitación del presente estudio está dada en el hecho de no reflejar la respuesta virológica de los pacientes al tratamiento, aspecto de trascendental relevancia en el manejo y seguimiento de la hepatitis crónica por virus C, pues genotipo del virus y carga viral son dos elementos capaces de servir de guía, en el manejo terapéutico de estos pacientes y explicar los posibles casos con fallo en la respuesta al tratamiento.

Finalmente, pudo constatarse la efectividad del tratamiento con interferón alfa 2 b recombinante y la ribavirina, en los pacientes con hepatitis crónica C, ya que se obtuvo un mayor porcentaje de respondedores en la evolución bioquímica y que mejoran también desde el punto de vista de su respuesta histológica con el tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006; 3 (2):47-52.
2. World Health Organization. Fact Sheet 164. Hepatitis C [Monografía en Internet]. Washington: WHO; 2000 [Citada: 2 de junio de 2007]. Disponible en [http://www.ravensdreams.org/HepC/WHO\\_FactSheet\\_164.htm](http://www.ravensdreams.org/HepC/WHO_FactSheet_164.htm).
3. Azzan HS, Goertz C, Fritts M, Jonas WB. Natural products and chronic hepatitis C virus. *Liver Int.* 2007; 27(1): 17-25.
4. López-Alonso G, Ágreda M, Devesa MJ, Cuenca F, Suárez A, Ortega L. et al. Resultados del tratamiento de la hepatitis crónica por VHC genotipo 4: Un análisis comparativo con el genotipo 1. *Rev. esp. enferm. dig.* [Revista en la Internet]. 2008 [Citada: 14 de enero de 2011]; 100(4): [aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082008000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082008000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
5. Wasmuth JC. Hepatitis C - Epidemiology, transmission and natural history. En: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. *Hepatology A clinical Text Book.* 2009 [Monografía en Internet]. Dusseldorf: Flying Publisher; 2009 [Citado 21 Oct 2009]. Disponible en: [http://www.hepatologytextbook.com/hep\\_chapt03.pdf](http://www.hepatologytextbook.com/hep_chapt03.pdf).

6. Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología. Informe Anual 2008. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2008.
7. Maor Y, Schapiro JM, Bashari D, Lurie Y, Safadi R, Segol O, et al. Treatment of hepatitis C in patients with haemophilia- the Israeli National Hemophilia Center experience. *Haemophilia* 2008; 14:336-42.
8. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2444-45.
9. Hofmann WP, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S. Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms. *Liver Int*. 2008;28(10):1332-1343.
10. Kevans D, Farrell G, Hopkins S, Mahmud N, White B, Norris S, et al. Haematological support during pegylated interferon therapy for HCV-infected hemophiliacs improves virological outcomes. *Haemophilia*. 2007;13(5): 593-8.
11. Sánchez Rodríguez YA, Arús Soler E, López Saura P, Nodarse Cuní H. Seguridad de la terapia de interferón alfa 2b recombinante más ribavirina en la hepatitis crónica C. *Rev Cubana Farm [Revista en Internet]*. 2011 [Citada: 23 de mayo de 2011]; 45(1): [aprox.: 15 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152011000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152011000100004&lng=es).
12. Isselbacher KJ. Chronic Hepatitis C: A Reassessment of Long-Term Treatment [Monografía en Internet]. New York: McGraw-Hill; 2008 [citado 7 May 2010]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/585214>.
13. Berman K, Kwo PY. Boceprevir, an NS3 protease inhibitor of HCV. *Clin Liver Dis*. 2009;13: 429-439.
14. Mederacke I, Wedemeyer H, Manns MP. Boceprevir, an NS3 serine protease inhibitor of hepatitis C virus, for the treatment of HCV infection. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;10:181-189.
15. Moreno M, Pérez-Álvarez R, Rodrigo L, Pérez-López R, González M. Evolución a largo plazo de la lesión hepática en pacientes con hepatitis crónica C y respuesta sostenida al tratamiento antiviral. *Rev. esp. enferm. dig. [Revista en Internet]*. 2005 [Citada: 4 de agosto de 2010]; 97(12): [aprox.: 4 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_issuetoc&pid=1130-010820050012&lng=es&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=1130-010820050012&lng=es&nrm=iso).
16. Pérez Mota A, Blanco Coronado MA, Graus Morales J, Rodero Vázquez de Castro R, Pérez Muñoz C, Vicente Bach JL, et al. Hepatitis crónica por virus C: Datos epidemiológicos y de eficacia terapéutica en 255 casos. *An. Med. Interna [Revista en Internet]*. 2006 [Citada: 4 de abril de 2010]; 23(6): [aprox.: 6 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992006000600002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000600002&lng=es).
17. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 1997; 1: 559-568.
18. Sabina Molina D, García Valdés F, Asconegui Moya A, Martínez López O. Características epidemiológicas de la hepatitis C en donantes de sangre. *Revista Cubana Higiene Epidemiol [Revista en Internet]*. 2002 [Citada: 8 de mayo de 2005]; 40 (3): [aprox.: 11 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032002000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032002000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
19. Neningen E, Velbes P, del Castillo C. Incidencia de infección por el virus de la hepatitis B y C. *Rev Cubana Med*. 2001; 40(1):24-9.
20. Suárez G, Vega H, González L, Soria Y. Prevalencia de los marcadores serológicos de hepatitis viral B y C en retardados mentales. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 1998;14(6):533-7.
21. Sánchez Rodríguez YA, Arús Soler E, Grá Oramas B, López Saura P, Nodarse Cuní H. Interferón alfa 2b recombinante más ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica C. *Rev cubana med [Revista en Internet]*. 2010 [Citada: 23 de mayo de 2011];49(2): [aprox.: 11]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232010000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000200002&lng=es).
22. Galbán E, Vega H. Interferón alfa-2b en hepatitis crónica C. Combinación con Ribavirina. *Gen*. 2000;54(3):169-86.
23. Idrovo V. Aproximación terapéutica a la hepatitis por virus C. *Rev Col Gastroenterol [Revista en Internet]*. 2006 [Citada: 23 de mayo de 2011]; 21(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572006000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572006000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es).
24. Vaesken A, da Cunha A, Perin C, Zatti G, Bandeira de Mello A, Alves A et al. Tratamiento de pacientes com hepate crônica pelo vírus C com interferon-alfa e ribavirina: a experiência da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. *Arq. Gastroenterol. [Revista en Internet]*. 2003 [Citada: 23 de mayo de 2011]; 40(4): [aprox. 19 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032003000400006&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032003000400006&lng=en).
25. Vilar Gómez E, Grá Oramas B, Llanio Navarro R, Arús Soler E. Influencia de factores epidemiológicos en la progresión de la fibrosis en la hepatitis crónica C. *Rev cubana med [Revista en Internet]*. 2003 [Citada: 4 de abril de 2010]; 42(5): [aprox. 12 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232003000500002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000500002&lng=es).
26. Seeff LB, Holliger FB, Alter HJ, Wright BC, Cain CM, Buskell ZJ, et al. Long term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B and type C hepatitis; a National Heart, Lung and Blood Institute collaborative study. *Hepatology*. 2001;33(2):455-63.