

Evolución histórica de las terapias antivirales en hepatitis crónica C

Historical course of antiviral therapies in chronic hepatitis C

Yoan Antonio Sánchez Rodríguez^I; Enrique Arús Soler^{II}

^IEspecialista de I Grado en Gastroenterología. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

^{II} Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Dada la creciente incidencia y prevalencia de la infección crónica por el Virus de la hepatitis cónica C, con estimados de infección de alrededor del 3 % de la población mundial, se realizó una revisión bibliográfica sobre los aspectos más relevantes de la evolución histórica que han experimentado las terapias antivirales utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad. Se realizó una puesta al día sobre esta temática desde sus orígenes, con especial énfasis en las perspectivas futuras de esta terapéutica, actualmente en estudio por parte de la comunidad científica internacional. Para la realización de esta obra fueron consultadas 69 citas bibliográficas que incluyen metanálisis disponibles en MEDLINE desde 1998 hasta la actualidad, así como las publicaciones de los resultados de las investigaciones realizadas en nuestro país sobre este tema.

Palabras clave: Hepatitis crónica C, interferón, ribavirina, respuesta virológica sostenida, terapia combinada.

ABSTRACT

A bibliographic review on the more significant features of historical course experienced by the antiviral therapies used in treatment of Chronic Hepatitis C virus was carried out due to the increasing incidence and prevalence of this disease with infection estimates about 3% of the world population. A updating was carried out on this subject matter from its origins with special emphasis on future perspectives of this therapeutics, nowadays under consideration by the international scientific

community. For the carrying out of present work 69 bibliographic references were reviewed including the meta-analyses available in MEDLINE from 1998 up to present time, as well as the publications of researches results performed in our country on this subject.

Key words: Chronic Hepatitis C, Interferon, Ribavirin, sustained virology response, combined therapy.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) desde su primera descripción en 1988¹ ha constituido motivo de sistemáticas investigaciones en el campo de la medicina y otras ciencias afines, al representar la causa más frecuente de enfermedad hepática a nivel mundial.² Por su elevada prevalencia, estimada alrededor del 3 % del total de la población con pocas variaciones entre los diferentes países (0,1-5 %),^{3,4} se ha profundizado en el conocimiento de algunos de sus mecanismos de acción, en especial los de escape a la respuesta inmunológica del hospedero, su comportamiento epidemiológico,⁵ sus manifestaciones clínicas, incluidas las extrahepáticas (algunas de las cuales pueden ser de gran magnitud aunque infrecuentes),⁶ y finalmente, las nuevas técnicas de diagnóstico de la infección.⁷ Sin embargo, merece detenernos en la evolución que, a lo largo del tiempo, ha experimentado el tratamiento de la hepatitis crónica provocada por este virus, por lo que a este acápite dedicaremos la presente revisión.

El arsenal terapéutico con que contamos en la actualidad va encaminado a la obtención de la respuesta viral sostenida (RVS), definida como la no detección del ARN-VHC en suero 6 meses después de finalizado el tratamiento antiviral. Este efecto reduciría la mortalidad asociada al virus que, según modelos matemáticos, se espera que continúe aumentando hasta el 2020 con un 150 % de incremento de su incidencia por año.^{6,8,9} Un estudio recientemente concluido en EUA (NHANES) predice que alrededor de 3,9 millones de americanos han sido infectados y que 2,7 millones son portadores crónicos de la infección.¹⁰

MÉTODOS

Para la realización de esta obra fueron consultadas 69 referencias bibliográficas que incluyen metanálisis disponibles en MEDLINE de 1998 hasta la fecha, así como los resultados de las investigaciones cubanas realizadas sobre este tema que han sido publicadas, entre otros materiales.

Análisis e integración de la información

El enfoque terapéutico que se ha propuesto y aprobado en la hepatitis crónica incluye las vertientes farmacológica y no farmacológica. En cuanto a esta última,

se ha insistido en extremar las medidas encaminadas a evitar el contagio fundamentalmente en los grupos de riesgo así como la vigilancia permanente en los centros implicados en el tratamiento de la sangre y sus derivados. Se ha sugerido evitar el consumo de alcohol y mantener controlados al máximo desórdenes metabólicos como la obesidad, la diabetes mellitus y la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólico (NASH), al ser condiciones que influyen en la respuesta a los tratamientos actuales una vez ocurrida la infección.^{11,12} Actualmente no existe una vacuna profiláctica disponible para la infección por el VHC por lo que la prevención de la enfermedad se realiza fundamentalmente reduciendo al mínimo la exposición a productos contaminados.⁷

Desde el punto de vista farmacológico, los primeros reportes sobre el tratamiento de esta infección comienzan con el empleo del interferón alfa 2b en monoterapia que, a partir de 1991, constituyó un tratamiento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos.¹³

Interferones

Los interferones son citoquinas pleiotrópicas entre cuyos mecanismos se encuentra la prevención de la infección de novo en los hepatocitos no infectados y la inhibición de la liberación y replicación viral, entre otros.¹⁴ Su empleo en hepatitis virales se justifica por su efecto antiviral, antiinflamatorio, antifibrótico y anticarcinogénico.¹⁵ Sin embargo, las tasas de respuesta bioquímica y virológica sostenidas en pacientes vírgenes de tratamiento antiviral a los que se les indicó este tratamiento durante 24 sem, oscilaban entre un 7-20 %, mientras que tratamientos más prolongados mejoraron los índices de respuesta virológica sostenida a un 15-30 %.¹⁶⁻¹⁸

En un metanálisis de los estudios realizados sobre el interferón (IFN) en hepatitis crónica C hasta 1999, donde se agruparon 59 ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que se empleó IFN alfa 3 ó 6 millones de unidades (MU) 3 veces (v) por semana durante 24 o 48 sem, se obtuvo que las variaciones de la dosis de IFN tuvieron un efecto significativo a favor de 6 MU 3v por semana. En el grupo de pacientes que empleó IFN 3 MU por 12 meses se observó un 14 % de RVS, mientras que en el grupo que empleó esta dosis durante 6 meses solo se obtuvo un 7 %. Sin embargo, elevar la dosis de IFN a 6MU permitió alcanzar 22 y 16 % de RVS en los grupos que se trataron durante 12 y 6 meses, respectivamente.¹⁹

El estudio de 6 545 pacientes agrupados en 54 ensayos clínicos publicados hasta diciembre de 1999 sobre el uso del IFN en monoterapia, comprobó que el régimen terapéutico de IFN 3MU 3v por semana durante 12 meses permite alcanzar hasta 17 % de RVS. Una dosis mayor de IFN, entendiéndose 6 MU 3v por semana, en un esquema de 12 meses de tratamiento, mejora ciertamente las tasas de respuesta al final del tratamiento, pero incrementa la presentación de reacciones adversas y no eleva las tasas de RVS.²⁰

Cuba, país en desarrollo, con una prevalencia de VHC de 0,7 % y una incidencia anual de 0,1 por 100 000 habitantes,²¹ mantiene tasas de seroprevalencia similares a la de países del primer mundo (1 y 2 %).⁵

En un primer ensayo clínico cubano controlado, aleatorizado con dosis de 3 MU 3v por semana durante 9 meses, se logró un 63,6 % de respuesta bioquímica completa al final del tratamiento frente al 18,1 % en el grupo control. Sin embargo, los valores de respuesta bioquímica sostenida fueron 33,3 % vs 0 % para los

grupos en tratamiento y control, respectivamente. El puntaje histológico total en el grupo con respuesta bioquímica sostenida, mejoró de 2,0 a 0,5, lo que coincidió con lo reportado a nivel internacional hasta esa fecha.²²

Desde 1999 *Poynard*, et al, han insistido en la importancia de no continuar considerando como no respondedores absolutos a los pacientes que no hayan negativizado el PCR-VHC al final de la monoterapia con interferón, apoyándose en sólidas evidencias sobre la disminución de la carga viral, la actividad enzimática, la mejoría del índice de actividad histológica y el bloqueo de la progresión de la fibrosis en estos pacientes al compararlos con aquellos que siguen el curso natural de la infección.^{23,24}

El mismo autor publicaría un estudio posterior donde se incluyeron 58 pacientes con hepatitis crónica C, no respondedores a monoterapia previa con interferón divididos en 2 grupos. A uno de ellos se le indicaron altas dosis de interferón durante menos tiempo (10 MU durante 14 sem) y al otro grupo la terapia indicada hasta ese momento (3 MU 3v por sem durante 48 sem). Los resultados demostraron que no existían ventajas con la aplicación de altas dosis de IFN y regímenes cortos de tratamiento pues, en términos de respuesta bioquímica/viológica sostenidas, a la semana 72, se obtuvo, para el primer grupo, respuesta bioquímica en 7 pacientes y en ninguno respuesta virológica, mientras que para el segundo grupo, en 17 pacientes hubo respuesta bioquímica y en 14 respuesta virológica. Este último fue, a su vez, el grupo que mostró significativa mejoría histológica aunque la tolerancia al IFN en ambos grupos haya resultado similar.²⁵

La conducta a asumir frente a los no respondedores o recidivantes a monoterapia previa con IFN motivó la realización y publicación de un metanálisis francés años después, donde se exhiben los resultados del estudio de 10 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 686 pacientes no respondedores y 8 ensayos con 484 pacientes recidivantes. Aunque la metodología de algunos estudios incluidos en dicho metanálisis fue cuestionada, el empleo del IFN en retratamiento para los no respondedores disminuyó el riesgo de no obtener una respuesta bioquímica al final del tratamiento (RR: 0,77, 95 % CI: 0,66-0,91). Se comprobó que dosis mayores de 3 MU 3v por sem no ofrecía ventajas para la respuesta bioquímica y que esquemas de 48 sem de terapia aseguraban mejores tasas de RVS que los regímenes de 24 sem, independientemente de la ocurrencia de eventos adversos que mostró poca diferencia al variar la dosis y la duración de los tratamientos.

En cuanto a los recidivantes, las dosis mayores de 3 MU 3v por semana no fueron más efectivas en la obtención de RVS en comparación con la dosis establecida y sí lo fue el empleo de 48 vs 24 sem de tratamiento (RR: 0,69, 95 % CI: 0,51- 0,95) aunque a expensas de reducciones frecuentes de la dosis por eventos adversos.²⁶

Ribavirina

La adición de la ribavirina (1-beta-D-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide), miembro de la familia de los análogos sintéticos de los nucleósidos, ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C. Interfiere con los eventos primarios de la transcripción viral, en la elongación del RNA mensajero e inhibe la síntesis de la ribonucleoproteína. Se ha reportado que puede disminuir los niveles de transaminasas luego de una monoterapia por espacio de 6 meses en el 40 % de los casos tratados, pero los ensayos clínicos que

la han empleado en monoterapia de pacientes con hepatitis crónica C han demostrado la falta de efecto sobre la carga viral y la histología.²⁷⁻³⁰

Terapia combinada IFN + ribavirina

Los primeros reportes cortos acerca de la utilización de la combinación IFN-ribavirina aparecieron publicados en Europa a mediados de la década de los años 90, hallándose en ellos un 40 % de respuesta sostenida luego de 24 sem de tratamiento.^{31,32} Se ha comprobado que al asociar la ribavirina al IFN, esta previene los rebotes posdosis que tienen lugar después de la administración del IFN en monoterapia.³³

En un estudio italiano sobre el empleo de la terapia combinada en pacientes recidivantes y no respondedores, de 30 pacientes incluidos, solo se obtuvo un 23 % de RVS, aunque la muestra fue muy escasa.³⁴ Se comenzó a valorar la terapia combinada como alternativa en el tratamiento de la hepatitis crónica C, especialmente en aquellos pacientes con factores predictivos de buena respuesta detectados hasta ese momento, entiéndase, genotipos distintos al 1b, baja carga viral y ausencia de cirrosis.³⁵

Se sucedieron 3 estudios internacionales en pacientes vírgenes de tratamientos antivirales, en los que se comparó un régimen de 6 meses de monoterapia con interferón alfa-2b con un régimen de 6 meses de ribavirina más IFN. A pesar del pequeño tamaño de las muestras en cada estudio, los resultados fueron muy alentadores con la obtención de tasas de RVS superiores al 40 % en los grupos que emplearon la terapia combinada.^{36,37}

Un primer metanálisis europeo sobre la terapia combinada en hepatitis crónica C comparó las tasas de RVS obtenidas con el empleo de la terapia combinada IFN-Rib con los resultados del empleo de ambos medicamentos en monoterapia de forma independiente. Los resultados fueron halagüeños para el tratamiento combinado, mostrando 51 % de RVS en pacientes vírgenes de tratamientos antivirales, 52 % en pacientes recidivantes a monoterapia con IFN y solo 16 % en pacientes no respondedores a tratamiento previo, sin reportarse eventos adversos graves.³⁸ Se sucedieron otros estudios donde cada vez se resaltaba la importancia del empleo de la terapia combinada en el tratamiento de esta patología.³⁹

Basados en estos resultados se implementaron tres grandes ensayos clínicos multicéntricos. El primero de ellos, una investigación de *McHutchinson* y col, que estudiaron 912 pacientes distribuidos aleatoriamente en dos grupos a los que se les aplicó IFN solo o en asociación a la ribavirina de acuerdo al peso corporal. Seis meses después de finalizado el tratamiento la RVS para el grupo que usó la terapia combinada durante 24 sem fue de 31 % vs. 6 % en el grupo que usó monoterapia con IFN por igual tiempo. La extensión del tratamiento durante 48 sem permitió obtener tasas de RVS de 38 % vs. 13 % para cada grupo respectivamente.⁴⁰

El segundo ensayo clínico fue desarrollado por *Gary L. Davis* y colaboradores que implementaron a un grupo de 173 pacientes una combinación de IFN 3 MU 3v por semana y ribavirina (1 000-1 200 mg/día de acuerdo al peso corporal) durante 24 sem, mientras que a otro grupo de 172 pacientes se le administró la combinación de igual dosis de IFN más placebo en igual tiempo. Del total de pacientes (n=345), 141 casos del primer grupo tuvieron niveles indetectables de ARN al finalizar el tratamiento, para una tasa de RVS de 41 % al finalizar el seguimiento semestral, mientras que del otro grupo solo lo lograron 80 pacientes para un 23,2 % de RVS.⁴¹

Similares resultados fueron obtenidos en otro gran ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciegas, con 2 grupos de tratamientos paralelos donde se empleó como variable de respuesta la evaluación virológica. Los resultados mostraron que la combinación IFN-ribavirina conduce a un incremento estadísticamente significativo de las tasas de respuestas virológica, bioquímica e histológica.⁴²

Es válido aclarar que de acuerdo al genotipo, en todas las combinaciones de tratamiento empleadas (monoterapia o terapia combinada) y cualquiera de los 2 intervalos de tiempo, léase 6 ó 12 meses, las tasas de RVS fueron siempre superiores en los genotipos 2 y 3 en comparación con el 1,^{40,42} lo que coincide con lo reportado internacionalmente, incluso en los estudios más recientes.

Sin embargo, mención especial debe tener el grupo de pacientes no respondedores a monoterapia con IFN y sus tasas de respuesta frente a la terapia combinada. En un estudio que agrupó a 555 pacientes no respondedores, se les indicó terapia combinada (IFN 3 MU 3v por semana más ribavirina (1 000-1 200 mg/día de acuerdo al peso corporal) durante 6 meses. A los 6 meses de finalizado el tratamiento hubo elevación nuevamente de la carga viral en aquellos pacientes que habían experimentado un descenso en ella al final del tratamiento sin mejoras importantes en las tasas de RVS, lo que se opone a los resultados obtenidos en los pacientes vírgenes de terapia antiviral o recidivantes reportados hasta ese momento en la literatura.

Un año después otro estudio similar evaluó el empleo de la terapia combinada en no respondedores y recidivantes contra la monoterapia con IFN y se obtuvo, para los no respondedores un 4 % de RVS, mientras para los segundos hasta un 32 %. Estos resultados permitieron sugerir que aunque es superior el uso del tratamiento combinado IFN-Rib en comparación con el IFN en monoterapia en todos los grupos (vírgenes de tratamiento, recidivantes, no respondedores), las tasas de RVS son diferentes.^{43,44}

Ya para esta fecha se comienza a introducir el concepto de terapias más duraderas (12 meses) y/o modificaciones de las dosis de los medicamentos para incrementar las tasas de respuesta en todos los grupos de pacientes con hepatitis crónica C.⁴⁵⁻⁴⁹

En Cuba, un estudio aleatorizado, a doble ciegas y controlado fue desarrollado por *Galbán* y col. incluyendo 47 pacientes y obteniendo 65 % de negativización del ARN viral, 73 % de mejoría histológica y 72 % de normalización de las cifras de transaminasas. La evaluación global de los pacientes en este estudio mostró un 46 % de respuesta completa.⁵⁰

A finales de la década de los 90, excepto en los subgrupos poblacionales que, someramente, hemos estado abordando, la combinación del IFN y la ribavirina fue considerada como tratamiento estándar de la hepatitis crónica C al asociarse a tasas de RVS cercanas al 40 %.⁵¹

Un estudio realizado por *Poynard* y col. que reunió a 1 744 pacientes vírgenes de tratamiento antiviral detectó 5 factores independientes asociados a buenas tasas de RVS, entiéndase genotipos 2 ó 3, carga viral al inicio del tratamiento menor de 3,5 millones de copias/mL, escasa fibrosis hepática inicial, género femenino y edad menor de 40 años. La terapia combinada presentó una ventaja significativa con respecto a la monoterapia con IFN incluido elevados índices de coste-efectividad, cualquiera que hubiese sido la combinación de los factores antes citados.^{52,53}

Interferón pegilado

Con el surgimiento del IFN pegilado, de bajas tasas de aclaramiento lo que le confiere una vida media más larga, se abre una nueva brecha en el tratamiento de los pacientes con esta infección, incluso en estadíos avanzados.⁵⁴

Dentro de las primeras investigaciones con este producto se destaca un ensayo clínico abierto, aleatorizado que incluyó 531 pacientes de varios países desarrollado por *Zeuzem* y cols. Se comparó el peginterferón alfa 2^a a la dosis de 180 µg /sem/48 sem vs. IFN alfa 2^a convencional a la dosis de 6 MU 3 veces por sem durante 12 sem, seguido de 3 MU 3 veces por sem durante 36 sem, lo que permitió obtener una respuesta bioquímica y virológica al final del tratamiento (48 sem) superior para el primero (41 %) en comparación con el IFN alfa 2^a convencional (25 %). Igual comportamiento hubo para la respuesta sostenida que fue de 38 % y 17 % respectivamente.⁵⁵

Un estudio similar desarrollado por el grupo de *Heathcote* y col. incluyó 271 pacientes aleatorizados a 3 grupos donde se comparó el peginterferón alfa 2^a a la dosis de 90 µg/sem/48 sem vs. peginterferón alfa 2^a 180 µg/sem/48 sem vs. IFN alfa 2^a convencional 3 MU 3 veces por sem/48 sem. Los resultados a las 48 sem de tratamiento fueron 42 % vs. 44 % vs. 14 %, respectivamente, lo que denota la superioridad del esquema de peginterferón 180 µg/sem/48 sem con respecto a dosis menores del mismo medicamento o al IFN convencional. Lo que, a su vez, pudo demostrarse con las tasas de RVS obtenidas a la semana 72 de 15 %, 33 %, 8 %, respectivamente.⁵⁶

No obstante, la eficacia del IFN pegilado para el tratamiento de la hepatitis crónica C redundaba en un 39 % y surge la idea de combinarlo con la ribavirina.

Interferón pegilado + ribavirina

En un estudio de *Fried* y col. un total de 1 121 pacientes fueron aleatoriamente asignados a recibir uno de los siguientes tratamientos:

- a) Peginterferón 180 µg/sem/48 sem más ribavirina 1 000-1 200 mg/día dependiendo del peso corporal.
- b) Peginterferón 180 µg/sem/48 sem más placebo.
- c) Interferón alfa 2b 3 MU 3 veces por sem más ribavirina diaria durante 48 sem.

Las tasas de RVS obtenidas fueron 56 %, 30 %, 46 %, respectivamente, lo que apoya el uso combinado de medicamentos en el tratamiento de esta enfermedad.⁵⁷

Pero la investigación que, finalmente, deviene pauta en el tratamiento de la hepatitis crónica C fue la del investigador griego *Hadziyannes* y col., en la que con una casuística de 1 311 pacientes teniendo en cuenta una dosis fija de peginterferón alfa 2^a, el genotipo y la dosis de ribavirina ajustada de acuerdo al peso del paciente, se concluyó que el tratamiento con peginterferón alfa 2^a más ribavirina debe ser individualizado según el genotipo, pues los pacientes con genotipo 1 deben ser tratados durante 48 sem con ajuste de dosis de ribavirina de acuerdo al peso, mientras que para los genotipos 2 y 3 parece ser adecuado tratarlos con dosis bajas de ribavirina por 24 sem.

Esta combinación de peginterferón más ribavirina eleva las tasas de RVS a poco más de 56 %, que, en genotipos respondedores, entendiéndose 2 y 3, puede llegar a 75-80 %.⁵⁸ Resultados similares se han obtenido en estudios realizados por otros investigadores⁵⁹ donde se ha demostrado su adecuado coste-efectividad.⁶⁰

Las terapias disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica C, a poco más de una década de desarrollo, no satisfacen las necesidades de todos los pacientes.⁶¹ Por tal motivo, en la actualidad se desarrollan nuevas terapias con menos efectos secundarios, que puedan ser eficaces con todos los pacientes, incluyendo los que han fracasado con las terapias convencionales.⁶²

Se ha empleado la amantadina como opción en los pacientes con fracaso de las terapias con IFN (estándar o pegilado),^{63,64} su asociación es similar al placebo.

Están en desarrollo moléculas que actúan sobre el ciclo viral del VHC, tanto su replicación (inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN y las ribozimas), su traducción proteica (oligonucleótidos antisentido) como en las modificaciones postraduccionales (inhibidores de la NS3 serín-proteasa).⁶⁵ Se desarrollan actualmente moléculas que bloquean el fenómeno de adhesión e internalización del virus, que potencian la respuesta inmunológica del huésped y las terapias inmunológicas. Entre estas últimas se encuentran los estudios con el IFN consenso, el que ha permitido obtener hasta un 43 % de RVS al combinarlo con la ribavirina.⁶⁶⁻⁶⁸ Continúan las investigaciones en fase I y II con los interferones β , σ y ω , así como los estudios sobre los inductores orales de IFN (especialmente derivados del oligonucleótido CpG) y otros análogos de los nucleósidos similares a la ribavirina (levovirina, viramidina, inhibidores de la inosinamonofosfato deshidrogenasa) como el micofenolato mofetil.⁶⁸

Se avanza en el conocimiento de fármacos (ácido ursodesoxicólico, inhibidores del TNF α , antioxidantes, etcétera) que actúen sobre las células estrelladas evitando su activación, neutralizando su respuesta, favoreciendo su apoptosis o favoreciendo la degradación de la matriz extracelular responsable de la cicatriz fibrótica de los hígados cirróticos.

Finalmente, se está utilizando una inmunoglobulina VHC negativa en estudios de fase I y II para administrarla en pacientes con cirrosis por VHC sometidos a trasplante hepático, y vacunas terapéuticas de las cuales la primera, formada por proteínas E1, consigue tras la segunda exposición, un nivel de respuesta de células T del 91 %, mientras que la segunda (anti-VHC IC41), en pacientes recidivantes o no respondedores a terapias previas, logra inducir una respuesta de células T clases I y II.⁶⁹

Actualmente, nuestro país desarrolla exitosamente las fases I y II del candidato vacunal TERAP C en combinación con la terapia combinada IFN alfa 2b recombinante más ribavirina, en el tratamiento de la hepatitis crónica C de pacientes vírgenes de terapias antivirales aún en fase de reclutamiento.⁷⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244:359-61.

2. National Institute of Health Consensus Development Conference Panel Statement: management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(Suppl1):2S-10S.
3. Consensus Panel: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris, 26-28 February 1999. Consensus Statement. *J Hepatology*. 1999;30:956-61.
4. Lauer GM, Walker JR. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345:41-52.
5. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis*. 1995;15:5.
6. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(2):211-28.
7. Poynard T, Ratziu V, Yuen MF. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003 Dec 20;362(9401):2095-100.
8. Deuffic S, Buffat L, Poynard T. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology*. 1999 May;29(5):1596-601.
9. Wong JB, McQuillan GM, McHutchinson. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health*. 2000 Oct;90(10):1562-9.
10. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainon OV. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 to 1994. *N Engl J Med*. 1999;341:556-62.
11. Romero GM, Vilorio MM, Diago M. Insulin resistance impairs sustained response to peginterferon plus Ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:636-41.
12. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2002;51:89-94.
13. Lindsay KL. Therapy of Hepatitis C: Overview. *Hepatology*. 1997;26(3)Suppl1:71S-77S.
14. Rosen HR, Gretch DR. Hepatitis C virus: current understanding and prospect for future therapies. *Mol Med Today*. 1999;5:393-99.
15. Neumann AU, Lam NP, Dahari H. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science*. 1998;282:103-7.
16. Poynard T, Leroy V, Cohard M. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis: effects of dosis and duration. *Hepatology*. 1996;24:778-89.
17. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: Meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*. 1997;26(Suppl1):83S-88S.
18. Ahmed A, Keeffe EB. Treatment strategies for chronic hepatitis C: update since 1997 National Institute of Health Consensus Development Conference. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14(Suppl):S12-S18.

19. Thevenot T, Poynard T, Ratziu V. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naïve patients: 1999 update. *J Viral Hepat.* 2001Jan;8(1):48-62.
20. Myers RP, Poynard T, Regimbeau C. Interferon for interferon naïve patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2):CD000370.
21. Anuario Estadístico. 2008. MINSAP. Cuba. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/anuario_2008_5e.pdf
22. Arús SE, Infante VM, Padrón GJ. Interferón alfa-2b Recombinante en Hepatitis C Crónica: Resultados del Tratamiento y Determinación de Anticuerpos Anti-interferón. *Biotecnología Aplicada.* 1997;14(4):242-7.
23. Poynard T, Ratziu V, Regimbeau C. Effects of interferon therapy in «non responder» patients with chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31Suppl1:178-83.
24. Poynard T, Ratziu V, Sobesky R. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C: a dynamic view. *Group Gastroenterology.* 1999 Feb;116(2):378-86.
25. Poynard T, Daurat V, Chevret S. A short induction regimen of interferon- alpha is not effective for treatment of relapse in chronic hepatitis C: a randomized trial. For the multicentre GER-CYT-01 group. *J Viral Hepat.* 1999Sept;6(5):381-6.
26. Myers RP, Poynard T. Interferon for interferon no responding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4):CD003617.
27. Patterson JL, Fernández-Larsson R. Molecular mechanisms of action of Ribavirin. *Rev Infect Dis.* 1990;12:1139-46.
28. Wray SK, Gilbert BE, Noal MW. Mode of action of Ribavirin: effect of nucleotide pool alteration on influenza virus ribonucleoprotein synthesis. *Antiviral Res.* 1985;5:29-37.
29. Di Biscegli AM, Shindo M, Fong T-L. A pilot study of Ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1992;16:649-54.
30. Kamal SM, Fehr J, Roesle B. Peginterferon alone or with Ribavirin enhances HCV-specific CD4+ T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123:1070-83.
31. Brillanti S, Garson J, Foli M. A pilot study of combination therapy with Ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1994;107:812-7.
32. Camps J, García N, Riezu-Boj JI. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C unresponsive to alfa interferon. *J Hepatol.* 1993;19:408-12.
33. Lai MY, Kao JH, Yang PM. Long-term efficacy of Ribavirin plus interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1996;111:1307-12.

34. Brillanti S, Miglioli M, Barbara L. Combination antiviral therapy with Ribavirin and interferon alfa in interferon alfa relapsers and non-responders: Italian experience. *J Hepatol.* 1995;23(Suppl2):13-5,discussion 15-6.
35. Camma C, Giunta M, Almasio P. Moving towards the optimal treatment of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Feb;29(1):69-74.
36. Reichard O, Norkrans G, Fryden A. For the Swedish Study Group. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of interferon alpha-2b with and without Ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet.* 1998;351:83-7.
37. Chemello L, Cavalleto L, Bernardinella B. The effect of interferon alpha and Ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1995;23:8-12.
38. Schaim SW, Hansen BE, Chemello L. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European Centers. *J Hepatol.* 1997May;26(5):961-6.
39. Reichard O, Schvarcz R, Weiland O. Therapy of hepatitis C: alpha interferon and Ribavirin. *Hepatology.* 1997Sep;26(3Suppl1):108S-111S.
40. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-92.
41. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V. Interferon alfa-2b alone in combination with Ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;339:1493-9.
42. Poynard T, Marcellin P. Randomised trials of interferon alfa 2b plus Ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *The Lancet.* 1998;352:1426-32.
43. Milella M, Santantonio T, Pietromatera G. Retreatment of non-responder or relapse chronic hepatitis C patients with interferon plus Ribavirin vs interferon alone. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999Apr;31(3):211-5.
44. Weiland O. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1999; 31(Suppl1):168-73.
45. Schalm SW, Brouwer JT, Bekkering FC. New treatment strategies for non-response patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1999;31(Suppl1):184-8.
46. Davis GL. New schedules of interferon in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1999;31(Suppl1):227-31.
47. Weiland O. Interferon and Ribavirin combination therapy: indications and schedules. *Forum (Genova).* 2000;10(1):22-8.
48. Gutfreund KS, Bain VG. Chronic viral hepatitis C: management update. *CMAJ.* 2000;162(6):827-33.

49. Kolarski V. The European consensus on hepatitis C. *Vutr Boles*. 1999; 31(4):21-8.
50. Galbán E, Vega H. Interferón alfa-2b en hepatitis crónica C. Combinación con Ribavirina. *Gen*. 2000;54(3):169-86.
51. Poynard T, Ratziu V, Benhamou Y. Treatment and prevention of hepatitis C. *Rev Prat*. 2000;50(10):1100-7.
52. Poynard T, McHutchinson J, Goodman Z. Is an «a la carte» combination interferon alfa-2b plus Ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C. The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology*. 2000Jan; 31(1):211-8.
53. Wong JB, Poynard T, Ling MH. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with Ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(6):1524-30.
54. Poynard T. Treatment of cirrhotic patients in the pegylated interferon era. *Dig Liver Dis*. 2004; 36(Suppl3):S344-8.
55. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J. Pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 2000;343:1666-72.
56. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE. Peginterferon Alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1673-80.
57. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR. Pegylated interferón alfa-2^a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
58. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P. Peginterferón-á-2a and Ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and Ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
59. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P. Longer treatment duration with pegylated interferon alfa-2a (40Kd)(Pegasys[®]) and Ribavirin (Copegus[®]) in naïve patients with chronic hepatitis C and detectable HCV ARN by week 4 of therapy: final results of the randomized, multicenter TERAVID-4 study[Abstract]. *Hepatology*. 2004; 40(Suppl1):218A.
60. Siebert U, Sroczynski G, Wasem J. Cost effectiveness of pegylated interferon á-2b plus Ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003;52:425-32.
61. Poynard T. Treatment of hepatitis C virus: the first decade. *Semin Liver Dis*. 2004;24 (Suppl2):19-24.
62. De la Revilla NJ, Calleja PJL. Pacientes recidivantes o no respondedores al tratamiento previo. En: Diago M, Moreno-Otero R. Situaciones clínicas en el manejo de las hepatitis virales. España: Editorial Grupo Acción Médica; 2005. p. 49-67.
63. Ferenci P, Formann E, Laferl H. Randomized, controlled, double-blind, placebo-controlled study of Pegylated interferón alfa-2^a (40Kd)(Pegasys[®]) plus Ribavirin

(Copegus®) and Amantadine (AMA) or placebo in patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection [Poster]. *Hepatology*. 2004;40(Suppl1):396A.

64. Oliveira A, Serrano C, Erdzai JC. Interferon, Ribavirin, and Amantadine in prior nonresponder to interferon and Ribavirin therapy with chronic hepatitis C (genotype 1). *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:465-8.

65. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H. Short-term antiviral efficacy of BLIN 2061, a hepatitis C virus protease inhibitor in hepatitis C 1 genotype patients. *Gastroenterology*. 2004;127:1347-55.

66. Kaiser S, Hass HG, Gergor M. Retreatment of standard interferon/Ribavirin nonresponder patients with chronic hepatitis C with daily consensus interferon and Ribavirin yields high sustained response rates. *Hepatology*. 2003;38(Suppl1):276A.

67. Kaiser S, Hass HG, Gergor M. Successful retreatment of pegylated interferon nonresponder patients with chronic hepatitis C with high dose consensus interferon induction therapy. *Gastroenterology*. 2004;126(Suppl2):668A.

68. Leevy CB, Ramaraju G, Chalmers C. End of treatment response for PEG-IFN + weight-based Ribavirin nonresponders retreated with IFN alfacon-1 + weight-based Ribavirin [Abstract]. Presented at: Digestive disease Week 2004: May 15-20, 2004:New Orleans, La.

69. Manns M, Berg T, Wedemeyer H. Immunization with the therapeutic hepatitis C virus (HCV) peptide vaccine IC41 in 66 chronic hepatitis C nonresponder patients [Abstract]. *Hepatology*. 2004;40(Suppl1):251A.

70. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Disponible en: <http://registroclinico.sld.cu/ensayos/estudio-clinico-fase-ii-para-evaluacion-de-candidato-vacunal-terapeutico-terap-c>

Recibido: 10 de septiembre de 2009.

Aprobado: 25 de septiembre de 2009.

Dr. *Yoa Antonio Sánchez Rodríguez*. Instituto de Gastroenterología. Calle 25 # 503 entre H e I, Vedado, CP 10 400. La Habana, Cuba. Correo electrónico: yoan.sanchez@infomed.sld.cu