

Título: Hepatitis Crónicas Virales.

Autor

Dr. Pedro Evelio Velbes Marquetti.

Especialista de 2º Grado en Gastroenterología, Profesor Auxiliar.

Dra. Maira Zoa Más Martínez.

Especialista de 1er. Grado en M.G.I y de 1er. Grado en Gastroenterología.
Instructora.

Servicio de Gastroenterología

Email: jgastro@hha.sld.cu

Introducción

La hepatitis crónica se define como un síndrome clínico patológico que responde a varias causas y está caracterizado por varios grados de necrosis hepatocelular e inflamación. Nuestro protocolo de asistencia a hepatitis virales crónicas, incluye a las infecciones crónicas por los virus de la hepatitis B y C. El virus de la hepatitis B (VHB) constituyó, y aún constituye en algunas áreas, causa frecuente de enfermedades hepáticas, agudas y crónicas y es capaz de desarrollar a través de su integración en el genoma del hepatocito un hepatocarcinoma. Su incidencia en Cuba ha disminuido y está disminuyendo en los últimos años como consecuencia del impacto de los programas de vacunación en la población. Estudios recientes han reportado que concentraciones virales superiores a cien mil copias/mL se asocian a una mayor ocurrencia de enfermedad progresiva y carcinoma hepatocelular. Esta evidencia justifica mantener las nuevas alternativas de tratamiento con antivirales durante largos períodos de tiempo. El Servicio de Gastroenterología afronta estas enfermedades mediante una Consulta Especializada de Hepatología que jerarquiza el Protocolo de Hepatitis virales crónicas. La

misma se efectúa una vez por semana, todas las semanas en el horario de la tarde. Esta consulta está apoyada por el Departamento de enzimas del Laboratorio Clínico, el Departamento de Genética, Microbiología y Endoscopia Digestiva de nuestra institución. En casos individualizados y conforme al estadio avanzado de la enfermedad y asumido por el Protocolo de Cirrosis complicada cuenta con todo el apoyo del Área de hospitalización del Servicio de Gastroenterología.

Objetivos

1. Evaluar en seguimiento clínico-humoral el comportamiento de las hepatitis virales crónicas.
2. Establecer el diagnóstico e identificar la causa, para indicar el tratamiento.
3. Obtener datos pronósticos y guías para evaluar el resultado del tratamiento indicado.

Desarrollo

Criterios diagnósticos

Diagnóstico clínico

– Con algunas excepciones, las manifestaciones clínicas de las hepatitis crónicas son comunes a las distintas variedades causales e histopatológicas. Las de origen viral se caracterizan por la poca expresión clínica que tienen. Su mayor incidencia tiene lugar en edades jóvenes que en nuestro país es el grupo poblacional más protegido, no obstante la infección por el virus de la hepatitis B a pesar de la disminución de su incidencia; nos

mantiene en vigilancia sanitaria y nos obliga a mantener y sistematizar las intervenciones terapéuticas para evitar la progresión de la enfermedad hepática

diagnóstico de laboratorio

Una hipertransaminasemia detectada en un examen médico por síntomas inespecíficos, es la causa por la que gran parte de los enfermos con hepatitis crónicas llegan a las consultas. En las hepatitis crónicas por virus B en fase no replicativa, estas enzimas pueden estar en valores normales.

En el caso de la hepatitis C, las aminotransferasas tienen un comportamiento muy fluctuante. Otras enzimas como la glutamil transpeptidasa y la fosfatasa alcalina, se elevan cuando existe un componente colestásico o cuando es muy significativa la alteración de la arquitectura hepática. Marcadores virales. El hallazgo de marcadores virales positivos para virus B o C, es otro de los hechos, que hacen comenzar el estudio en un sujeto que finalmente se concluye con el diagnóstico de hepatitis crónica z.

Hepatitis crónica B. Se reconoce por la positividad en el suero del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Ags HB). Para evaluar el estado replicativo es necesario la realización del antígeno e (Age HB) y del ADN viral. Una mutación en la región del precore es frecuente (mutante e menos) y se caracteriza serológicamente por Age HB negativo y anti – Hbe positivo, a pesar de que el virus esté replicando por lo que es necesario realizar la determinación del ADN viral.

Hepatitis crónica C. Su diagnóstico se establece por la determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti – HVC) mediante la técnica de tercera generación.

Estos procedimientos pueden proporcionar resultados falsamente negativos en sujetos inmunodeprimidos o falsamente positivos en sujetos con aumento de la gammaglobulina.

La determinación del ARN viral, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite determinar la presencia del virus en suero. z Hepatitis crónica Delta. El reconocimiento de la infección crónica por el virus delta, requiere la identificación del Ags HB y de anticuerpos antidelta de fase crónica. También es posible poner en evidencia la presencia en suero del ARN del virus delta.

Criterios histopatológicos

- Grado de actividad (valorado por la actividad necroinflamatoria).
- Estadio (definido por la presencia e intensidad de la fibrosis). Sobre la base de estos criterios, la clasificación y el diagnóstico de la hepatitis crónica deben estar basados en 3 hallazgos: causa, grado y estadio de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN

Responde a criterios causales

- Hepatitis virales: Virus B, C y D.
- Hepatitis autoinmune.
- Hepatitis por fármacos.
- Hepatitis criptogénica (enfermedad por depósito graso), actualmente en consideración en este criterio causal.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS BÁSICAS O CONFIRMATORIAS O AMBAS

- La elevación de las cifras de aminotransferasas.
- La glutamil transpeptidasa. Fosfatasa alcalina.
- Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Ags. Hb) en suero.
- Para evaluar el estado replicativo es necesario la realización del antígeno e (Age HB) y del ADN viral.
- Determinación de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (anti – HVC) mediante la técnica de tercera generación (la determinación del ARN viral, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite determinar la presencia del virus en suero.
- Identificación del Ags HB y de anticuerpos antidelta de fase crónica.
 - Es posible poner en evidencia la presencia en suero del ARN del virus delta.
 - Evaluar carga viral(PCR-HVC cuantitativo
 - Genotipaje
 - Elastografía hepática (consensos actuales)

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento antiviral

Desde el punto de vista terapéutico disponemos de opciones terapéuticas antivirales combinadas: el interferón alfa y los análogos de nucleótidos/sidos, fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica B.

- El IFN-alfa propicia un incremento de la respuesta inmune celular y por consiguiente una mayor tasa de eliminación viral. Existen dos tipos de interferón pegilado alfa, uno que mantiene un enlace covalente lineal PEG-IFN

alfa-2b unido a una molécula de 12 kDaPEG y otro que sostiene un enlace ramificado PEG-IFN-alfa-2a a una molécula de 40 kDaPEG. Ambos interferones han demostrado tener eficacia superior al interferón convencional en el tratamiento de la hepatitis crónica C. La lamivudina es un análogo de nucleósidos con potente efecto antiviral; este efecto no es duradero cuando el medicamento es suspendido. (Lai C. L., 2000). Las tasas de seroconversión del antígeno e (HBeAg) han sido bajas (16-18 %). La prolongación del tratamiento en más de ocho meses se asocia a una elevada incidencia de mutantes YMDD, que limita en cierta medida la eficacia antiviral del fármaco y la evolución de la enfermedad.

El adefovir dipivoxil es otro de los antivirales aprobados para los tratamientos de la HCB; es altamente efectivo contra las mutantes YMDD que aparecen secundarios al uso de la lamivudina: Sin embargo las tasas de seroconversión del antígeno "e", apenas alcanzan el 12 % al año de tratamiento.

La prolongación del tratamiento con adefovir hasta tres años incrementa significativamente los por cientos de seroconversión del HBeAg hasta 43 %, aunque han observado 4 % de mutantes resistentes al tratamiento. (Fung S. K., 2004) Se recomienda vigilar la potencial nefrotoxicidad de este fármaco.

El entecavir es otro de los análogos de nucleótidos empleados en el tratamiento de HCB. Existen además varios antivirales como la emtricitabina, clebudina, telvibudina y tenofovil en fase de estudios clínicos. Uno de los problemas aún no resuelto lo constituye el tiempo de tratamiento a utilizar con los actuales antivirales. La extensión del tratamiento se asocia a elevada incidencia de mutantes resistentes al tratamiento.

El interferón pegilado ha sido otro de los fármacos recientemente estudiado.

En la actualidad no existen medicamentos que cumplan todos los requisitos para lograr una alta eficacia en el tratamiento de la infección crónica por la infección del VHB.

Sin embargo hoy día es el virus de la hepatitis C, el que centra la atención de la comunidad de expertos vinculados a este tema, más de 200 millones de personas se encuentran infectadas por este virus. A pesar de que los consensos terapéuticos no expresan tasas elevadas de solución de esta infección y se investigan nuevas modalidades de antivirales que desarticulen o inhiban de forma más absoluta la replicación viral y eviten la aparición de resistencias, lo cierto es que la necesidad de tratar la hepatitis producida por este virus (VHC) se justifica esencialmente por su alta tasa de cronicidad (60-70-80 %) y por su capacidad de producir la progresión a formas de enfermedad hepáticas avanzadas (cirrosis hepática y sus complicaciones) o terminales (desarrollo de hepatocarcinoma).

Se considera esta infección como una verdadera pandemia mundial. La infección se adquiere fundamentalmente a través de la vía parenteral, siendo frecuente en grupos de riesgo: drogadictos y personas sometidas a alguna intervención quirúrgica, también a través de hemoderivados, aunque la determinación de anticuerpos en contra del VHC (anti-HVC) en todos los donantes de sangre ha permitido reducir la hepatitis postransfusional.

En nuestras unidades de hemodiálisis (Renales crónicos) continúa siendo un problema de salud, así como en los pacientes hematológicos y los sometidos a poliquimioterapia.

En la actualidad los dos peginterferones aprobados han mostrado una eficacia equivalente y un perfil de seguridad similar.

El 40-50 % de los pacientes con genotipo 1 tratados con peginterferón con dosis por peso estándar de ribavirina (1 000-1 200 mg/días) durante 48 semanas tiene una respuesta virológica sostenida (definida como un nivel indetectable de ARN del VHC durante las 24 semanas posteriores al cese del tratamiento antiviral).

Un curso terapéutico más corto y una dosis más baja de ribavirina se asocian con tasas más bajas de respuestas virológicas sostenidas (y mayores tasas de recaída). Por el contrario los pacientes con los genotipos 2 o 3 tienen tasas de respuestas virológicas sostenidas del 70-80 % después de tomar peginterferón y ribavirina en dosis reducidas a 800 mg/días durante 24 semanas. En la gran mayoría de los pacientes la respuesta virológica sostenida se asocia con la curación permanente.

Está en fase de ensayo clínico actualmente un protocolo de tratamiento antiviral combinado con interferón pegilado cubano (PEG-Heberón) (180 mcg/día) una vez a la semana por seis meses hasta un año más ribavirina (conforme kg de peso corporal en las hepatitis crónicas C) y contamos con disponibilidades para los pacientes que no fueron incluidos en el protocolo de ensayo clínico y que reciben actualmente dicho tratamiento, seguidos por el Protocolo Asistencial.

Predictores de respuesta favorable al tratamiento con peginterferón y ribavirina

Características generales

- VHC que no sea del genotipo 1 – Nivel viral basal bajo
- Raza blanca – Genotipo IL-28B
- Ausencia de fibrosis – Peso corporal < 85 kg

- Edad < 40 años – Sexo femenino
- Cociente ALT \pm 3+ – Respuesta inmune VHC específica

Antes del tratamiento

- Ausencia de la resistencia a la insulina y esteatosis.
- Uso de estatinas.

Durante el tratamiento

- Respuesta durante el tratamiento (RVP o RVT)+/+.
- Adherencia al tratamiento.
- Dosis estándar de ribavirina.

Tratamiento

- Ribavirina: según el peso corporal en dosis que oscilan entre 800 a 1 200 mg/día.

Peso del paciente (kg)	Dosis de ribavirina
65 o menos	800 mg
65-85	1 000 mg
Más de 85	1 200 mg

- Cuando se utiliza la terapia combinada, todos los pacientes deben ser tratados al menos 6 meses.
 - Si al término de este período el ARN viral permanece positivo debe interrumpirse el tratamiento y evaluar otros esquemas y/o modalidades terapéuticas.

– Si el ARN es negativo la decisión de continuar o no el tratamiento depende del genotipo viral que tenga el enfermo.

- Genotipo 1. Completar 6 meses más de tratamiento.
- Genotipo diferente al 1. No es necesaria esta prolongación de la terapéutica hasta el año.
- Se ha sugerido tener en cuenta factores pronósticos como la edad mayor de 40 años, el sexo masculino, la obesidad y la fibrosis en puente para ampliar el tratamiento hasta 12 meses, la diabetes mellitus es un factor a tener en cuenta en esta decisión, así como en los inmunosuprimidos.

Nuevos fármacos y estrategias para el tratamiento de la Hepatitis C

Varias compañías farmacéuticas han desarrollado y están desarrollando nuevos fármacos antivirales de acción directa para cambiar definitivamente el paradigma de tratamiento de la Hepatitis C con dos objetivos fundamentales:

- Ofrecer tasas de curación que se acerquen al 100% a los pacientes infectados por cualquiera de los diferentes genotipos del HVC.
- Superar las limitaciones de las diferentes terapéuticas, que se han podido utilizar hasta ahora sobre todo en cuanto a efectos adversos y el período de tiempo de los diferentes tratamientos facilitan así el cumplimiento terapéutico de las dosis y su adherencia.
- Conseguir regímenes de tratamiento con pocas interacciones con otros fármacos, lo cual los convierten en compatibles para otras comorbilidades como por ejemplo la infección por **VIH**

Opciones terapéuticas

Con fármacos antivirales de acción directa de segunda generación contra el virus de la Hepatitis C ya aprobados y que dan lugar a opciones disponibles para el tratamiento del virus de la hepatitis C basados en Antivirales de acción directa (AAD):

Sofosbuvir / Simeprevir: sofosbuvir análogo de nucleótidos es el mejor inhibidor de la polimerasa. Actúa a nivel de región NS5B del VHC con actividad pangenotípica y con barrera genética a las resistencias elevadas Simeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/NS4 de primera generación con acción sobre los genotipos 1,2,4,5 y 6. Se trata a pacientes con genotipos 1y 4 durante 12 semanas y añadiendo ribavirina, si existe cirrosis hepática.

Sofosbuvir / Daclatasvir: el Daclatasvir es el mejor inhibidor NS5B con actividad pangenotípica. Se trata con este régimen. Se trata a pacientes de todos los genotipos para el genotipo 1 durante 12 semanas y añadiendo Ribavirina si existe cirrosis; para el genotipo 2 el tratamiento dura 12 semanas así para los genotipos 2 y 3, si hubiese cirrosis hepática puede durar 12 ó 24 semanas y siempre con Ribavirina para el genotipo 4 el tratamiento es de 12 semanas señalándose la incorporación de la Ribavirina si hubiese cirrosis hepática .

Onitasvir / Paritaprevir / Ritonavir: onitasvir es un inhibidor de la proteína NS5A que es fundamental para la replicación del virus C y Paritaprevir es un inhibidor de la proteasa no estructural (NS) 3/4 A que también es esencial para

la replicación del virus C. Ritonavir es un inhibidor del citocromo CYP 3 A que aumenta la exposición de su sustrato Paritaprevir. Con este régimen de tratamiento se trata el genotipo 4, durante 12 semanas y añadiendo Ribavirina.

Omibitasvir / Paritaprevir / Ritonavir / Dasabuvir: ritonavir es un inhibidor del Citocromo CYP 3 A que aumenta la exposición de su sustrato Paritaprevir. Dasabuvir es un inhibidor no nucleosido de la polimerasa NS 5 B. Con este régimen se trata a pacientes de genotipo 1a durante 12 semanas añadiendo Ribavirina y a pacientes con genotipo 1b durante 8 -12 semanas si no tienen cirrosis y si tienen cirrosis durante 12 semanas.

Sofosbuvir / Ledipasvir: ledipasvir actúa inhibiendo selectivamente la proteína NS 5 A que participa en la replicación del genoma viral en parte a través de interacciones con la RNA polimerasa dependiente del RNA viral (NS5B). Con este fármaco se pueden tratar el genotipo 1 y 4 durante 8-12 semanas (1a y 1b)

Las personas con genotipo 4 sin cirrosis reciben el fármaco 12 semanas y si tienen cirrosis 12 semanas pero con ribavirina

Elbosvir / Grazoprevir: elbosvir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A de VHC que es necesaria para la división proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (formas maduras). Este fármaco se toma con o sin ribavirina.

Sofosburi / Velpatasvir: velpatasvir es un inhibidor de NS5A. La duración del tratamiento es de 12 semanas.

Es el equipo de hepatología el que decide con criterios clínicos el tratamiento más indicado para cada paciente y su duración según sus características individuales.

Fármacos que aún están por llegar.

Los 4 regímenes que describimos han sido sometidos a la aprobación de la Agencia estadounidense de Medicamentos (FDA), se prevé que sean autorizados a fines de este año y puedan ser comercializados en 2018.

Se señala que son pangenotípicos y cuando estén disponibles se podría prescindir de realizar el genotipado del VHC a las personas antes de recibir el tratamiento.

Se mencionaron los siguientes nuevos fármacos: ABT-493 (Gleoprevir) ABT-530 (Plibrentasvir), aún sin nombre comercial; eficaz en el tratamiento de personas que no han respondido a otros regímenes. Los estudios muestran respuesta viral sostenida entre 98-100% para genotipo 1 del VHC y entre 93y 94 % para el genotipo 3.

Otros que mencionaremos son:

Gazoprevir / Ruzosvir /MK-3682: combina 3 principios activos en una sola pastilla se toma sin Ribavirina en regímenes de tratamiento entre 4-12 semanas.

Los estudios muestran resultados de RVS entre 91-100% en el Genotipo 1.

Ruzosvir / MK3682: combina 2 principios activos en 1 sola pastilla en regímenes de 4-12 semanas. Los estudios muestran resultados de RVS entre 91-100% en genotipo1.

Sofosbuvir / Velpatasvir/ Voxitaprevir: une 3 principios activos en una sola pastilla 12 semanas de tratamiento. Los estudios muestran respuesta viral sostenida en porcentajes que oscilan entre 98-100 %.

La OMS han marcado como objetivo global la eliminación de la hepatitis C para 2030.

La inacción en políticas de detección de muchos gobiernos hace que muchos enfermos no tengan el diagnóstico de su hepatitis C y por tanto no pueden recibir el tratamiento. Por otra parte el alto costo de los nuevos fármacos que vayan llegando puede ser un obstáculo si los sistemas sanitarios y laboratorios farmacéuticos no son capaces de acordar precios que permitan el acceso a esta gran diversidad de tratamientos innovadores **de todos los pacientes que padecen de hepatitis C** por tanto testar y tratar es la clave

La infección por el VHC supone una de las principales causas de cirrosis hepática, hepato carcinoma y trasplante hepático.

Fuentes: Nota descriptiva de la OMS. Sobre Hepatitis C en julio del 2016

1.2 Generalidades acerca de la Hepatitis C.

Indicadores

Indicadores de estructura	Estándar
Recursos humanos	
% de personal (gastroenterólogo y personal auxiliar) entrenado en este PA	≥95%
Recursos materiales	
% de disponibilidad de instrumental y equipos médicos según PA	≥95%
% de disponibilidad de los medicamentos expuestos en el PA	≥95%
% de disponibilidad de los recursos para la aplicación de investigaciones	≥95%
Recursos organizativos	
% de disponibilidad diseño organizativo para aplicar el PA	≥95%
% de planillas para la recogida de datos del PA	100%
% de planillas ingresadas en la base de datos	100%

Indicadores de procesos	Estándar
% de pacientes con HV crónica con estudios que permitan la evaluación y clasificación del estado clínico en 5-7 días	> 90%
% de pacientes en que se cumplen la indicaciones terapéuticas según particularidades de cada enfermo, según propuesto en PA	>90%
% de pacientes en seguimiento en consulta especializada después de iniciado el tratamiento	>90%

Indicadores de resultados	Estándar
% de pacientes con hepatitis B y marcada actividad necro inflamatoria e índices actividad replicativa viral hacia formas crónicas avanzadas que lograron disminuir la morbilidad	> 90%
% de pacientes con hepatitis C y marcada actividad necro inflamatoria e índices actividad replicativa viral hacia formas crónicas avanzadas que lograron disminuir la morbilidad	>40%
% de pacientes con hepatitis crónica B con respuestas sostenidas al tratamiento antiviral específico	>60%
% de pacientes con hepatitis crónica C con respuestas sostenidas al tratamiento antiviral específico	>30%

Bibliografía

Agarwal, S. K., S. C. Tiwari (2009): Efficacy and tolerability of lamivudine in hepatitis B infected renal transplant recipients. *Indian Journal of Nephrology*; Volume 19, Issue 3 [p. 91-95].

Al-Qahtani, A. A., G. Kessie, D. de la Cruz, F. Z. Al-Faleh, M. Al-Ahdal (2010): Quasispecies of genotype 4 of hepatitis C virus genomes in Saudi patients managed with interferon. *Annals of Saudi Medicine*; Volume 30, Issue 2 [p. 109-114].

Chan, H. L., N. W. Leung, A. Y. Hui et al. (2005): A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B. Comparing pegylated Interferón alpha 2-b and lamivudine alone. *Ann Intern med*:142:240-50

Chen, C. J., H. I. Yang, J. Su et al. (2006): Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*; 295-65-73.

Cooksley, W. G., T. Piratvisuth, S. D. Lee et al. (2003): Peginterferón Alpha-2a (40 kDA): an.

Danish, F. A., S. S. Koul, F. R Subhani, A. E. Rabbani, S. Yasmin (2010): Antiviral therapy in HCV-infected decompensated cirrhotics. *Saudi Journal of Gastroenterology*; Volume 16, Issue 4 [p. 310-314].

David, J., A. Rajasekar, H. D. D. Daniel, S. L. Ngui, B. Ramakrishna, U. G. Zachariah, C. E. Eapen, P. Abraham (2010): Infection with hepatitis C virus genotype 3 - Experience of a tertiary health care centre in south. *Indian Journal of Medical Microbiology*; Volume 28, Issue 2 [p. 155-157].(continuación)08-Área clínica T llsi numero.indd 90 08-Área clínica T llsi numero.indd 90 13/09/2013 15:25:10 13/09/2013 15:25:1091

Ejiofor, O. S., G. O. Emechebe, W. C. Igwe, C. O. Ifeadike, C. F. Ubajaka (2010): Hepatitis C virus infection in Nigerians. *Nigerian Medical Journal*; Volume 51, Issue 4 [p. 173-176].

Fallahian, F., Alavian Seyed-Moayed, V. Fallahian, F. Zamani (2010): *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*; Volume 21, Issue 4 [p. 621-627].

Gogia, A., A. Kakar (2010): Unusual cause of weight loss in a patient with HIV-hepatitis C virus coinfection. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*; Volume 31, Issue 2 [p. 109-111].

Habibollahi, P., S. Safari, N. E. Daryani, S. M Alavian (2009): Occult hepatitis B infection and its possible impact on chronic hepatitis C virus infection. *Saudi Journal of Gastroenterology*; Volume 15, Issue 4 [p. 220-224].

Hugo, R., H. Rosen (2001): Hepatitis C crónica. *N Engl J Med*; 2429-38.

Kara, W. Chew et al., (2009): Treatment Outcomes With Pegylated Interferon and Ribavirin for Male Prisoners With Chronic Hepatitis. *C J Clin Gastroenterol*; August ; 43(7): 686–691.

Kasuhiho Marii, O. K, K. Uesaka, S. Yuasa (2008): Short –Term intravenous interferon therapy for chronic hepatitis. *World Journal of Gastroenterology* May 21: 14 (19) 3038-3043. ISSN 1007-9327.

Khalid A., A. Sabry, N. Shaheen, A. Yehia (2009): Treatment of a common problem in Hemodialysis patients: Is the juice worth the squeeze? *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*; Volume 20, Issue 5 [p. 876-882].

Lai, C. I., L. C. Yuen (2006): Profound suppression of hepatitis B virus replicación with lamivudine. *J Med Virol*; 61:365-73.

Leung, N. W., C. L. Lai, T. T. Chang et al. (2001): Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: result after 3 years of therapy. *Hepatology*; 33:1532.

Mc Hutchison JG. Poynard T. (1999) La terapia de combinación con interferon más Ribavirina para el tratamiento inicial de la hepatitis C crónica. *Semin Liver Dis.(suppl 1)*: 57-65.

Mishra, P. K., A. Bhargava, S. Khan, N. Pathak, R. P. Punde, S. Varshney (2010): Prevalence of hepatitis C virus genotypes and impact of T helper cytokines in achieving sustained. *Indian Journal of Medical Microbiology*; Volume 28, Issue 4 [p. 358-362].

Perrillo, R., N. Hann Naoumov. P. Hoonkop, G. Marinos, M. Ahmed et al. (2004): Adefovi r dipivoxil addend to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant Hepatitis B virus. *Gastroenterolgy*; 126:81-90.08-Área clínica T llsi numero.indd 91 08-Área clínica T llsi numero.indd 91 13/09/2013 15:25:10 13/09/2013 15:25:1092

Sheth, H. G, M. Michaelides, D. Siriwardena (2010): Cystoid macular edema and visual loss as sequelae to interferon alpha treatment of systemic hepat. *Indian Journal of Ophthalmology*; Volume 58, Issue 2 [p. 147-148].

Sompal Singh, Ruchika Gupta, Veena Malhotra, Shiv K Sarin (2010): Predictors of histological activity and fibrosis in chronic Hepatitis

C infection. Indian Journal of Pathology and Microbiology Volume
53, Issue 2 [p. 238-243]