

HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE
Dr. ANTONIO LUACES IRAOLA
CIEGO DE AVILA

Principales hallazgos clínicos, bioquímicos y epidemiológicos en 27 pacientes infectados por el virus de la hepatitis C
Principal clinical biochemical and epidemiological findings in 27 patients infected by the hepatitis C virus

Alberto Martínez Sarmiento (1), José Antonio Camacho Assef (2)

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, el cual incluyó todos los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C y que fueron atendidos en la consulta especializada de hepatología del Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila, durante el período 2004-2005. Fueron infectados por este virus un total de 27 pacientes, de los cuales 4 (14,9%) desarrollaron una hepatitis aguda, 12 (44,4%) una hepatitis crónica y 11 (40,7%) una cirrosis hepática. La infección se presentó con mayor frecuencia en aquellos pacientes donde se recogían el antecedente de haber sido politransfundidos o intervenidos quirúrgicamente, ambos con 9 casos (33,3%). Los 4 pacientes que desarrollaron una hepatitis aguda y llevaron tratamiento con monoterapia de interferón alfa 2 b recombinante durante 6 meses, presentaron una respuesta bioquímica sostenida al finalizar el período de seguimiento. A 3 de ellos se les realizó el RNA-VHC por PCR el cual fue negativo por lo que la infección se dio como curada. De los 12 pacientes que desarrollaron una hepatitis crónica y llevaron tratamiento combinado con interferón alfa 2 b recombinante y ribavirina, 9 de ellos (75%) presentaron una respuesta bioquímica sostenida y sólo 3 pacientes (25%) se mantuvieron con cifras de ALAT elevadas por lo que se clasificaron como no respondedores al tratamiento.

Palabras clave: HEPATITIS C, HEPATITIS C/terapia, HEPATITIS C/ epidemiología.

- 1 Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Profesor Instructor.
- 2 Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Profesor Instructor.
- 3 Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor.

INTRODUCCIÓN

La identificación del genoma del virus de la hepatitis C en 1989, implicó que se adquiriera conciencia de que este virus constituye un grave problema de salud en todo el mundo y una causa importante de hepatopatía crónica ⁽¹⁾.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que cerca del 3 % de la población mundial o sea aproximadamente 170 millones de personas están infectados con este virus ⁽²⁻³⁾ En Estados Unidos el Centro de Control y Prevención de Enfermedades estima que el 1.8 % de la población adulta (3.9 millones de personas), son portadores del anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (Anti-VHC), de los cuales el 74 % (2.7 millones de personas) tienen detectable en sangre el RNA-VHC, es decir poseen una infección activa ⁽¹⁾

El sello característico de la infección por el virus de la hepatitis C es la cronicidad (2-4). Aproximadamente el 15-30 % de los pacientes expuestos a este virus y que desarrollan una hepatitis aguda, se recuperan espontáneamente, mientras que el 55-85 % restante desarrolla una hepatitis crónica. La mayoría de los pacientes con infección crónica parecen tener una enfermedad

histológicamente leve o moderada y de éstos el 5-20 % pueden evolucionar a una cirrosis hepática al cabo de 20-25 años o menos después de la infección. Existe un riesgo anual de evolución al carcinoma hepatocelular del 1-4 % aunque el paciente se mantenga clínicamente estable ^(1,3-5, 6-7). El virus se adquiere fundamentalmente por vía parenteral, aunque también puede transmitirse por otras vías menos frecuentes como la sexual y vertical o perinatal (1,7)

En Cuba se ha establecido un sistema de diagnóstico que se basa en la identificación de anticuerpos contra proteínas del core (anti VHC), y el mismo se halla instalado en toda la red de hospitales provinciales. También se han realizado ensayos clínicos terapéuticos, inicialmente con el interferón alfa 2 b recombinante sólo en forma de monoterapia, y más recientemente con el tratamiento combinado del interferón alfa 2 b recombinante y la rivabirina tanto en la hepatitis aguda como en la crónica (8). Con el siguiente trabajo nos proponemos conocer cuáles son los principales grupos de riesgo de ser infectados por este virus, determinar la evolución de los pacientes tras adquirir esta infección, así como la respuesta de los mismos al tratamiento médico con interferón alfa 2 b recombinante y la rivabirina.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo, donde el universo estuvo constituido por los primeros 27 pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, atendidos en la consulta especializada de hepatología del Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola de Ciego de Ávila, durante el período 2004-2005. Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes que presentaron manifestaciones clínicas de una hepatitis aguda o crónica, de una cirrosis hepática o estaban siendo estudiados por presentar un aumento aislado de la alaninoaminotransferasa (ALAT), a los cuales se les detectó un anti-VHC positivo en suero mediante el sistema diagnóstico cubano (Bio-Screen anti VHC, Heber Bistec, La Habana, Cuba). En su mayoría, eran remitidos de su área de salud y en algunos casos del banco de sangre provincial.

A cada enfermo se le confeccionó una encuesta, de donde se obtuvieron las variables a estudiar (vía de adquisición de la infección, enfermedad desarrollada y respuesta bioquímica). Se tomaron los valores de la alaninoaminotransferasa (ALAT) como enzima hepática de citólisis al momento del diagnóstico (normal hasta 41 U/L).

En la hepatitis aguda el diagnóstico se basó en criterios clínicos, bioquímicos y serológicos. A tres de ellos se les realizó estudio del RNA-VHC por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), al finalizar el período de seguimiento (6 meses después de finalizado el tratamiento), para confirmar la curación de la enfermedad. En el caso de la hepatitis crónica se les practicó una laparoscopia a aquellos pacientes en los cuales no existieron contraindicaciones para la misma y la biopsia hepática se realizó empleando la técnica y trocar de Menghini, dirigida por este proceder. La muestra de tejido hepático se fijó en fórmol al 10 % y se utilizó la tinción de hematoxilina y eosina. Las alteraciones histológicas se clasificaron según el Sistema METAVIR (F0-F4). A los pacientes con manifestaciones de una cirrosis hepática se les practicó laparoscopia para confirmar el diagnóstico.

El tratamiento utilizado en la hepatitis aguda fue con monoterapia de interferón alfa 2b recombinante (Heberon alfa R. Heber Bistec. La Habana. Cuba), a una dosis de 3×10^6 UI 3 veces por semana durante 6 meses, y en la hepatitis crónica se utilizó tratamiento combinado de interferón alfa 2b recombinante a una dosis de 3×10^6 3 veces por semana y ribavirina (400mg) 1000-1200 mg/día según el peso corporal del paciente > 75 Kg.

Todos los pacientes fueron evaluados 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 el mismo.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA BIOQUÍMICA

Al final del tratamiento:

-Pacientes respondedores (R): Cifras de ALAT normales.

-Pacientes no respondedores (NR): Cifras de ALAT por encima del valor normal.

Al final de los 6 meses de seguimiento: Respuesta sostenida (RS): Al final del seguimiento los valores de ALAT se mantienen normales.

-Sin respuesta sostenida (SRS): Al final del seguimiento las cifras de ALAT se encuentran por encima de los valores normales.

RESULTADOS

Fueron infectados por el virus de la hepatitis C un total de 27 pacientes, siendo la vía de transmisión más frecuente la parenteral y dentro de ella, las transfusiones de sangre y las intervenciones quirúrgicas resultaron ser las más importantes con 9 casos cada una (33,3%) (Tabla No: 1). De los pacientes que adquirieron esta infección, 4 (14,9%) presentaron manifestaciones clínicas de una hepatitis aguda, 12 (44,4%) desarrollaron una hepatitis crónica y 11 (40,7%) evolucionaron hacia una cirrosis hepática (tabla No: 2).

Los pacientes que desarrollaron una hepatitis aguda y llevaron tratamiento con monoterapia de interferón alfa 2b recombinante por 6 meses, se mantuvieron con cifras de ALAT dentro de límites normales durante todo este período (respondedores) y los primeros 6 meses después de finalizado el mismo (respuesta bioquímica sostenida). A 3 de ellos se les realizó el RNA viral por PCR, el cual negativo, por lo que la infección se dio como curada (tabla No: 3).

De los 12 pacientes con hepatitis crónica que llevaron tratamiento combinado con interferón alfa 2b recombinante y ribavirina por un año, 9 (75%) se mantuvieron con cifras de ALAT normales al final del tratamiento (respondedores) y al finalizar el período de seguimiento (respuesta bioquímica sostenida). Los otros 3 pacientes (25%) se mantuvieron con cifras de ALAT elevadas, por lo que se clasificaron como no respondedores al tratamiento (tabla No: 4).

DISCUSIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C, cursa en la inmensa mayoría de los casos de forma asintomática y su marcada tendencia de evolucionar a la cronicidad constituye el sello característico (8).

En nuestra investigación la mayor parte de los pacientes infectados tenían el antecedente de haber estado en contacto con sangre o con algún instrumental contaminado, lo cual demuestra que la principal vía de transmisión de este virus es la parenteral (7).

Dentro de los grupos de riesgo, los pacientes politransfundidos fueron los más afectados con 9 casos (33,3%) y en igual número de pacientes se recogía como único antecedente una intervención quirúrgica. Es bien sabido que cualquier proceder parenteral donde se utilice algún instrumental contaminado, puede ser la fuente de infección (8).

En 5 pacientes (18,5%) no se pudo precisar la posible vía de adquisición de la infección, lo que pudiera estar en relación con el uso continuado de medicamentos por vía parenteral.

Según la mayoría de los autores esta es la vía de transmisión más importante, lo cual explicaría la mayor prevalencia de este virus en pacientes politransfundidos, hemodiálizados, en trabajadores de la salud que se pinchan de forma accidental con muestras infectadas, etc(9-18)

De los 27 pacientes que fueron infectados por este virus, 4 (14,9%) desarrollaron una hepatitis aguda sintomática, evidenciado por los signos y síntomas característicos de la enfermedad, 12 (44,4%) evolucionaron hacia las formas crónicas y 11 pacientes (40,7%) desarrollaron una cirrosis hepática. Es conocido que la mayoría de los pacientes que adquieren este virus y desarrollan una hepatitis aguda o crónica, se mantienen prácticamente de forma asintomática o tiene un curso clínico ligero (8,19). En estos casos el diagnóstico se sospecha pues el enfermo llega a nuestra consulta por presentar elevación de las enzimas hepáticas, detectadas en un chequeo médico realizado por síntomas poco llamativos o inespecíficos o por el contrario por tener un anti-VHC positivo en una donación de sangre. Si no fuera por estos hallazgos, los pacientes se atenderían en estadios muy avanzados de la enfermedad, con un cuadro de encefalopatía hepática o un sangramiento digestivo(19).

En un estudio en conjunto realizado por Palmovi encontró que en 38 pacientes que desarrollaron una hepatitis aguda postransfusional por virus C y que no llevaron tratamiento medicamentoso, el 86% de los mismos evolucionaron hacia una hepatitis crónica (17). Resultados muy similares al nuestro son reportados por otros autores (20).

En el análisis del comportamiento bioquímico de los pacientes que desarrollaron una hepatitis aguda, los 4 enfermos (100%) tuvieron cifras de ALAT normales al finalizar el tratamiento con interferón y también al final del período de seguimiento, es decir 6 meses después de haber finalizado el mismo, por lo que planteamos que estos enfermos presentaron una respuesta bioquímica sostenida. Esto significa que después de haber transcurrido 12 meses desde que se inició el tratamiento, no hay actividad necroinflamatoria, evidenciado por la ausencia de actividad enzimática citólítica (ALAT normal). Debemos destacar que a 3 pacientes se les logró realizar el RNA-VHC por PCR al final del período de seguimiento, siendo el mismo negativo, por lo que la infección en estos casos se dio como curada. Al revisar la literatura médica encontramos que la mayoría de los autores plantean que debe instaurarse una terapéutica con interferón alfa 2b recombinante en los pacientes con hepatitis aguda por virus C y que la misma debe ser iniciada a los 3 meses después de haber aparecido los signos y síntomas característicos de la enfermedad, pues existe la posibilidad de un aclaramiento viral espontáneo (negativización del RNA viral), hecho que ocurre en aproximadamente el 15-30% de los casos y que haría innecesario el tratamiento medicamentoso ^(8,12,21-25). En nuestro trabajo tuvimos que iniciar el tratamiento desde el inicio de la enfermedad por carecer en nuestro centro asistencial de otros estudios serológicos (RNA-VHC).

Arús Soler en un estudio realizado en un grupo de 13 pacientes con hepatitis aguda por virus C y que llevaron tratamiento con interferón por 12 semanas, encontró que el 53,8% presentaron cifras de ALAT normales al finalizar el mismo y el 30,8% tuvo una respuesta bioquímica sostenida 6 meses después de finalizado el tratamiento ⁽⁸⁾.

En relación con los 12 pacientes que desarrollaron una hepatitis crónica, 9 de ellos (75%) se mantuvieron con cifras de ALAT normales al finalizar el tratamiento (pacientes respondedores) y al final del período de seguimiento (respuesta bioquímica sostenida), cabiendo la posibilidad de que estuvieran curados. No es posible afirmar esto pues para hablar de respuesta al tratamiento y por tanto de curación en el caso de infección por el virus de la hepatitis C deben tenerse en cuenta además del criterio bioquímico (ALAT normal), criterios serológicos (RNA viral) ⁽²⁶⁾, los cuales como expusimos con anterioridad no contamos en estos momentos en nuestro hospital. Los restantes 3 pacientes (25%) se mantuvieron con cifras de ALAT elevadas por lo que se clasificaron como no respondedores a la terapéutica. Esto pudiera estar en relación con el genotipo viral causante de la infección, la edad del paciente, grado de fibrosis etc.

En un estudio realizado por Karpinska y colaboradores en 154 pacientes con una hepatitis crónica por virus C, que llevaron tratamiento combinado con interferón alfa 2b recombinante y ribavirina por un período de 24-48 semanas, encontraron que la respuesta bioquímica sostenida fue del 44% ⁽²⁷⁾. Sin embargo, Pojoga C en un estudio realizado en Rumania, encontró que, en 35 pacientes con esta enfermedad, en 27 de ellos las cifras de ALAT se normalizaron después de haber finalizado el tratamiento ⁽²⁸⁾. Otros autores reportan resultados similares ⁽²⁹⁻³¹⁾.

Tabla # 1: Distribución de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) según los principales grupos de riesgo. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila. (2004-2005).

Grupos de riesgo	No	%
Transfusiones de sangre.	9	33.3
Intervenciones quirúrgicas.	9	33.3
Pinchazos accidentales con agujas.	2	7.4
Hemodiálisis.	1	3.7
Manipulaciones dentarias.	1	3.7
Sin factor detectable.	5	18.5
Total	27	100.00

Tabla # 2: Distribución de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) según la enfermedad desarrollada. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila. (2004-2005).

Enfermedad desarrollada.	No	%
Hepatitis aguda.	4	14.9
Hepatitis crónica.	12	44.4
Cirrosis hepática.	11	40.7
Total	27	100.00

Tabla # 3: Distribución de los pacientes que desarrollaron una hepatitis aguda, según la respuesta bioquímica sostenida. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila. (2004-2005).

Enfermedad	ALAT normal al final del seguimiento		Total	
	No	%	No	%
Hepatitis Aguda	4	100	4	100

Tabla # 4: Distribución de los pacientes que desarrollaron una hepatitis crónica, según la respuesta bioquímica sostenida. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila. (2004-2005).

Enfermedad	ALAT normal al final del seguimiento.		ALAT elevada al final del seguimiento.		Total	
	No	%	No	%	No	%
Hepatitis Crónica	9	75.0	3	25.0	12	100.00

ABSTRACT

A retrospective descriptive study was conducted which included all the patients infected by hepatitis C virus and were attended in the specialized clinic of hepatology in Antonio Luaces Iraola hospital of Ciego de Avila during the period of 2004-2005. In total 27 patients were infected by this virus in which 4 developed acute hepatitis, 14 chronic hepatitis and 11 hepatic cirrosis patients with history of polytransfusion or surgical interventions had higher frequency of cirrus, both with 9 cases. 4 patients who developed acute hepatitis were treated with monotherapy of interferon $\alpha 2b$ (recombinating) during 6 months, and presented sustained biochemical answer at the end of the treatment. 3 of them were carried out the RNA-VHC by PCR which was negative that's why they were declared health. Of the 12 patients who developed chronic hepatitis and were treated by combined recombinante $\alpha 2b$ and ribavirina, 9 of them presented positive biochemical signs and only 3 patients maintained elevated figures of ALAT for which they were classified as non-responders of the treatment.

Key words: HEPATITIS C, HEPATITIS C / therapy, HEPATITIS C / epidemiology.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Strader DB, Wright T, Thomas D L, Seeff L B. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004 abril; 39 (4): 1147-1171.
2. Matos CA, Perez RM, Pacheco MS, Figueredo-Mendes C G, Lopes-Neto E, Oliveira Jr EB, et al. Steatosis in chronic Hepatitis C: Relationship to the Virus and Host Risk Factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(8): 1236-1239.
3. Kim AI, Saab S. Treatment of hepatitis C. *Am J Med* 2005;118(8): 808-15
4. Coberdale A, Khan MH, Byth K, Lin R, Weltman M, George J, et al. Effects of interferon treatment response on liver complications of chronic hepatitis C: 9-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(4): 636-644
5. Christine A. Hughes, Stephen D. Shafran. Chronic hepatitis C virus management: 2000-2005 update. *Ann Pharmacother* 2006; 40(1): 74-82.
6. McHutchison JG, Manns MP, Longo DL. Definition and management of anemia in patients infected with hepatitis C virus. *Liver Int.* 2006 May; 26(4): 389-98.
7. Patel K, Muir AJ, McHutchison JG. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C infection. *BMJ* 2006 April; 332: 1013-10-17.
8. Arús E, Rivera L, Infante M, Pérez M, Soto G, Gra B, et al. Tratamiento de la hepatitis viral aguda C con interferón alfa 2b recombinante. Ensayo clínico. *Rev Cubana Med* 2000; 39(1): 21-29.
9. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)* 2006 Jun; 127(3): 113-7.
10. Uka K, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, et al. Efficacy of interferon monotherapy in young adult patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol* 2006 May; 41(5): 470-5.
11. Niederau C, Kapagiannidis C. Epidemiology of hepatitis C in Germany. *Med Klin (Munich)* 2006 Jun; 101(6): 448-57.
12. Licata A, Bona DD, Schepis F, Shahied L, Craxí A, Cammá C. When and how to treat acute hepatitis C?. *Hepatology*. 2003 Dec; 1056-62.
13. Robotin MC, Coplan J, Tallis G, Coleman D, Giele C, Carter L, et al. Surveillance for newly acquired hepatitis C in Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19(3): 283-8.
14. Dove L, Phung Y, Bzowej N, Kim M, Monto A, Wright TL. Viral evolution of hepatitis C in injection drug users. *J Viral Hepat.* 2005 Nov; 12(6):574.
15. Edlin BR. Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology* 2002; 36: 210-219.
16. Warley E, Desse J, Szild E, Silva FN, Cetani S, Pereira N, et al. Occupational exposure to hepatitis C virus. *Medicina (B. Aires)* 2006; 66(2): 97-100.
17. Palmovi D, Vince A, Kurelac I, CrnjaKovi-Palmovi J. Acute hepatitis C—an unresolved issue. *Acta Med Croatica.* 2004;58(4): 335-9.
18. Fabrizi F, de Vecchi AF, Como G, Lunghi G, Martin P. De novo HCV infection among dialysis patients: a prospective study by HCV core antigen Elisa assay. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 April; 21(7): 861-9.
19. Infante M, Arús E, Fernandez A, Grá B. Hallazgos clínicos, bioquímicos y morfológicos en 103 pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. *Rev cubana Med* 1998; 37(2): 66-71.
20. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2004 Apr; 126(4): 1219-20.
21. Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C, De Maeght S, Mokaddem F, Wain E, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment si the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Jul; 20(1): 15-22.

22. Poynard T, Regimbeau C, Myers RP, Thevenot T, Leroy V, Mathurin P, et al. Interferon for acute hepatitis C. *ACP J Club*. 2002 sep-oct ; 137(2) : 60.
- 23 Awrzynowicz-Syczewska M, Kubicka J, Lewandowski Z, Boron-Kaczmarska A, Radkowski M. Natural history of acute symptomatic hepatitis type C. *Infection* 2004 Jun; 32(3): 138-43.
- 24 Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006 Jan; 13(1): 34-41.
- 25 Heller T, Rehermann B. Acute hepatitis C: a multifaceted disease. *Semin Liver Dis*. 2005 Feb; 25(1): 7-17.
- 26 Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Chronic hepatitis C and no response to antiviral therapy: potential current and future therapeutic options. *J Viral Hepat* 2004; 11(4): 287-296.
- 27 Karpinska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jurczyk K, Moranska I, Urbanowics W, BoronKaczmarska A. Efficacy of combination therapy with interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C in relation to liver fibrosis and serum aminotransferase activity. *Wiad Lek* 2005; 58(1112): 616-21.

- 28 Pojoga C, Dumitrascu DL, Pascu O, Grigorescu M. The effect of interferon alpha plus ribavirin on health-related quality of live in chronic C hepatitis. The Romanian experience. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2006 Mar; 15(1): 31-5.
- 29 el-Zayadi A, Selim O, Haddad S, Simmonds P, Hamdy H, Badran HM, et al. Combination treatment of interferon alpha 2-b and ribavirin in comparison to interferon monotherapy in treatment of chronic hepatitis C genotype 4 patients. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 AugSep;31(6):472-5.
- 30 Scott LJ, Perry CM. Interferon alpha-2b plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2002; 62(3): 507-56.
- 31 Sarwar S, Butt AK, Khan AA, Alam A, Ahmad I, Dilshad A. Serum alanine aminotransferase level and response to interferon-ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006 Jul;16(7):460-3.