

Originales

FACTORES ASOCIADOS A LA CONSECUCCIÓN DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN INFECCIÓN POR EL VIRUS C DE LA HEPATITIS (VHC) EN GENOTIPOS 1 Y 4, UNA VEZ QUE SE CONSIGUE LA RESPUESTA INTRA-TRATAMIENTO

J.M. Navarro-Jarabo^{1, 2}, I. Méndez-Sánchez¹, P. Moreno-Mejías¹, N. Montiel-Quetzal³, A. Pérez-Aísa¹, J.M. Rosales-Zabal¹, V. Aguilar-Urbano¹, F. Rivas-Ruiz^{2, 4}, †E. Perea-Milla^{2, 4}

¹Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

²CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBEResp).

³Servicio de Microbiología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

⁴Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

† In memoriam

Resumen

Introducción. La curación de la infección por virus C depende fundamentalmente de factores asociados al virus (genotipo y carga viral). No obstante, hay otros factores del huésped que también influyen en la eficacia del tratamiento, sobre todo en genotipos malos respondedores (1 y 4). Es posible que estos factores influyan en la consecución de Respuesta Viral Sostenida (RVS) una vez alcanzada la negativización del virus en plasma durante el tratamiento.

Objetivos. Pretendemos analizar qué variables se han relacionado con la RVS en pacientes que consiguen respuesta viral a semana 12 (RVP).

Material y método. Se escogen pacientes con genotipos 1/ 4, y se analiza la respuesta sostenida (RVS) y Respuesta Precoz a 12 semana (RVP) según criterios estándar. Se determinan variables basales e intra-tratamiento (coincidiendo con la determinación de la carga viral de semana 12) que se

asocian a RVS una vez conseguida la RVP. Se realiza análisis estadístico con paquete SPSS 11.0.

Resultados. De un total de 95 pacientes con genotipos 1/4 tratados, se consigue RVS en 48 (50.5%). Del total, en 78 pacientes se tenía información de carga viral a semana 12. Se consiguió RVP en 64 (82.1%), y no-RVP en 14 (17.9%). Las variables basales que se asociaron a RVS en los 64 que tuvieron RVP fueron: Adherencia óptima a tratamiento ($p < 0.001$), RNA negativo a semana 4 (0.047), edad (41.1 vs 46, $p 0.013$), peso (73.1 vs 81.1, $p 0.029$), GGT basal (48.3 Vs 90.6, $p < 0.001$), niveles basales de triglicéridos (Tg) (106.1 vs 140.2, $p 0.046$). Las variables intratratamiento asociadas a RVS fueron: Glucemia (95.1 vs 100, $p 0.017$), AST (27.7 vs 36.2, $p 0.05$), GGT (29.8 vs 55.8, $p 0.009$) y Tg (146 vs 282.2, $p 0.014$). Estas variables sin embargo no se relacionaron con la consecución de RVP.

Conclusiones. Una adherencia óptima al tratamiento es un factor fuertemente asociado a la eficacia del tratamiento, sobre todo en los casos en que hay una respuesta viral más lenta. La respuesta virológica rápida se asocia a mayor respuesta terapéutica. Los factores relacionados con trastorno metabólico (peso, triglicéridos elevados, glucemia, GGT) parecen influir negativamente en la consecución de RVS cuando se consigue respuesta intra-tratamiento, pero no influyen en la consecución de ésta última.

CORRESPONDENCIA

J.M. Navarro-Jarabo
Unidad de Aparato Digestivo. Empresa Pública Hospital
Costa del Sol. A-7 Km 187 s/n. Marbella. Málaga.

jmnjarabo@gmail.com

Introducción

La respuesta al tratamiento con Interferón pegilado y ribavirina en la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) depende sobre todo de factores relacionados con el virus. Como es bien conocido, los genotipos 1 y 4 responden peor (40-50%), que los genotipos 2 y 3 (70-80%), de forma que un tratamiento más corto es suficiente para obtener respuesta en éstos últimos. El segundo factor en importancia es la carga viral (CV), de forma que cuando está elevada empeora la respuesta al tratamiento¹.

Además de los factores virales, existen otros que dependen del huésped y que también condicionan la eficacia del tratamiento. Entre ellos se han descrito la raza, la edad, el sobrepeso, la fibrosis avanzada, la adherencia al tratamiento y la esteatosis hepática². En los últimos años se viene estudiando la influencia polimorfismos en los genes implicados en las síntesis de proteínas que intervienen en la respuesta antiviral. De estos, el más consistente, publicado recientemente, relaciona la respuesta al tratamiento en el genotipo 1 con determinadas variantes del gen IL28B, implicado en la síntesis de un grupo de citoquinas emparentadas con la familia de los interferones y la IL-10³. Otra de las condiciones del huésped que tiene gran protagonismo como factor de impacto negativo en la respuesta al tratamiento es el estado de insulino-resistencia (IR)⁴, más frecuente en la infección por VHC que en la población general, y que se relaciona directamente con la CV y la fibrosis⁵. La conveniencia de intentar mejorar el estado de IR con ejercicio físico o con fármacos específicos como la metformina, se ha explorado obteniendo resultados parciales, significativos al menos en el sexo femenino⁶.

De los estudios de registro se extrajo el concepto de que la respuesta viral al tercer mes de tratamiento tenía una alta capacidad para predecir a los no respondedores de forma que, hoy día, en los genotipos 1 y 4 hay consenso generalizado en suspender la medicación cuando no se alcanza respuesta virológica precoz (RVP), definida ésta como una caída de al menos 2 logaritmos en la CV al tercer mes respecto del valor de la CV basal⁷. Si la RVP es útil en la clínica para definir a los no respondedores, la respuesta virológica rápida (RVR), definida como RNA-VHC indetectable a la semana 4 del tratamiento, es útil para definir al subgrupo de pacientes en los que hay más probabilidad de lograr RVS. La RVR tiene la aplicabilidad clínica de permitir acortar duración de tratamiento en un subgrupo de pacientes con CV basal baja, o plantear la prolongación en el caso que ésta no se consiga en pacientes con CV basal alta⁸.

Una vez alcanzada la RVP, la probabilidad de alcanzar RVS es aproximadamente del 70%⁷. El enfoque de analizar los factores que influyen en conseguir respuesta o tener una recidiva una vez alcanzada la respuesta intra-tratamiento no ha sido suficientemente estudiado en investigación clínica. La importancia de detectar estos factores adquiere relevancia sobre todo en aquellos pacientes infectados con genotipos 1 y 4. Por éste motivo, nos propusimos analizar cuáles fueron los factores que se asociaron a conseguir RVS respuesta al tratamiento en nuestros pacientes infectados con los genotipos

1 y 4, una vez alcanzada la respuesta intra-tratamiento.

Material y métodos

Estudio ambispectivo realizado en pacientes mono-infectados por el VHC, tratados con Peg-IFN (alfa 2a/alfa 2b) y ribavirina siguiendo criterios de tratamiento individualizado (a la carta), tanto en dosificación de ribavirina (administrada con dosis de inicio >15 mg/kg) como en duración de tratamiento (48 ó 72 semanas). El período de estudio fue desde 2005 a 2007, durante el cual se registraron en una base de datos protocolizada los sucesivos tratamientos de nuestra consulta del Hospital Costa del Sol.

El protocolo de control durante el tratamiento que se siguió en todos los casos fue el recomendado en guías de práctica clínica: Determinación de RVP al tercer mes, continuidad del tratamiento en aquellos que la conseguían y retirada del mismo en caso contrario. En los casos de obtener RVP pero con CV detectable, se evaluó nuevamente al 6º mes, considerando como no respondedores aquellos que persistían con CV detectable. La ausencia de respuesta suponía retirada de tratamiento.

Se incluyen para el análisis sólo los tratamientos de pacientes mono-infectados por genotipos 1 ó 4 que obtuvieron RVP. Por tanto, se excluyeron del análisis aquellos pacientes considerados como no respondedores (caída < a 2 logaritmos en la CV a semana 12), aunque sí se analizaron aquellos que tuvieron RVP sin negativización de CV, en los que se suspendió el tratamiento por persistencia de la misma en la semana 24. La variable dependiente que se analizó fue la RVS definida como CV negativa después de 24 semanas del fin del tratamiento. En un subgrupo de pacientes se pudo disponer de respuesta virológica rápida (RVR) estimada a semana 4 de tratamiento, considerándose como tal cuando la determinación de RNA-VHC era negativa a semana 4. La cuantificación de carga viral se hizo por PCR-real time, con límite de detección en 15 UI/dl.

Se determinaron las siguientes variables independientes:

1) CV basal: Se definió como alta o baja según un punto de corte en 600.000 UI/dl⁹; 2) Variables demográficas y antropométricas basales (edad, sexo, peso, BMI, raza); 3) Variables analíticas basales e intra-tratamiento (en este caso coincidiendo con la determinación de RNA a 12 semana): Glucemia (mg/dl), AST (UI/dl), ALT (UI/dl), GGT UI/dl, Triglicéridos (mg/dl), Colesterol(mg/dl), Hb (g/dl), neutrófilos (cifra absoluta), recuento de plaquetas, hemoglobina nadir y desarrollo de anemia definida como <10 gr/dl; 4) Condición de cirrosis definida por datos compatibles en la biopsia o datos ecográficos/endoscópicos que hicieran incontrovertible el diagnóstico; 5) Tratamiento previo en caso de que tal tratamiento hubiese llegado a su fin; 6) Dosificación definida como óptima cuando el paciente mantenía dosis de tratamiento a lo largo del mismo, o los cambios en la dosificación se hacían

en función del peso, sub-óptima cuando los pacientes recibían menos dosis de las inicialmente prescritas, bien por falta de adherencia al mismo o por efectos adversos que obligaban a disminuir la dosis de Peg-IFN y/o Ribavirina, y retirada bien por ineficacia o por efectos adversos intolerables para el paciente; y 7) Duración del tratamiento(48 ó 72 semanas).

El análisis estadístico se realiza con paquete SPSS 11.0, haciéndose el estudio descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, y de distribución de frecuencias para las cualitativas. En el análisis bivariado se tomó como variable principal el resultado del tratamiento para la comparación de subgrupos, para las variables continuas se utilizó la U de Mann-Whitney para muestras no apareadas y el test de rangos de Wilcoxon para muestras apareada, y en cuanto a las variables cualitativas se utilizó el test de la Chi-cuadrado, o de Fisher en su caso. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Resultados

De un total de 120 tratamientos registrados, en el momento del análisis 25 están aún pendientes de resultado de CV al 6º mes post-tratamiento, de los que por tanto no se dispone de RVS. Se alcanzó RVS en 48/95 (50.5%). Del estos 95 pacientes, en 17 no pudimos disponer del dato de CV al 12 semana. De los 78 restantes, en 14 no se alcanzó la respuesta intra-tratamiento (RVP) y por tanto quedaron para el análisis 64 tratamientos. De ellos en 44 se logró RVS, lo que supone el 68.8% y en 20 (31.2%) no se consiguió la misma. Ambos grupos fueron el objeto de nuestro análisis.

Los resultados se resumen en las **tablas 1a y 1b**. En relación a las variables cualitativas, ni el género, ni la carga viral, ni la presencia de cirrosis, ni la condición de naïve o retratamiento, influyeron en la RVS. Aunque la CV basal no alcanzó diferencias significativas, sí se observó una tendencia a mejor respuesta en CV baja respecto a la CV alta (78,9% vs 65.9%). Sólo la dosificación óptima y el haber conseguido una RVR al mes se asociaron a RVS. No obstante, la duración del tratamiento (48 vs 72 semanas) no alcanzó ninguna significación. De destacar que de los 4 pacientes que se curaron del subgrupo de tratados durante 24 semanas, sólo en un caso el motivo de la retirada fue por efectos adversos.

Respecto a las variables cuantitativas representadas en la **tabla 1b**, obtuvimos que de los valores basales, los pacientes con menos edad alcanzaban más frecuentemente RVS, con un diferencial de más de 5 años entre respondedores y no respondedores. También los pacientes con más peso y con mayor BMI (aunque éste sin significación estadística) tuvieron peor respuesta. También los valores basales más elevados de triglicéridos y GGT se asociaron con significación estadística a peor respuesta. No obstante los valores de glucemia basal, aunque fueron más bajos en los respondedores, no alcanzaron significación estadística. Los datos referentes al recuento de las series del hemograma (no reflejados en la tabla), no se asociaron con la obtención de RVS.

Tabla 1a. Variables cualitativas asociadas a RVS en caso de tener RVP.

	RVS	n/ N (%)	p
Género			0.6
	Varón	35/52 (67.3%)	
	Mujer	9/12 (75%)	
Carga Viral			0.3
	Alta	29/44 (65.9%)	
	Baja	15/19 (78.9%)	
Cirrosis			0.4
	Si	5/8 (65%)	
	No	38 /53 (71.7%)	
Tratamiento previo			0.2
	Si	5/9 (55.6%)	
	No	39/53 (73.6%)	
Adherencia			< 0.01
	Óptima	38/45 (84.4%)	
	Subóptima	4/7 (57.1%)	
	Retirada	2/11 (18.2%)	
RVR			0.04
	Si	7/8 (81.3%)	
	No	12/27 (44%)	
Duración			0.4
	< 48 sem	4/14 (32%)	
	48 sem	26/32 (81.3%)	
	72 sem	13/17 (76.5%)	

De las variables analizadas intra-tratamiento (semana 12), los valores de glucemia más bajos sí se asociaron a RVS, del mismo modo que lo hicieron la AST, la GGT y los triglicéridos. Como se puede deducir, en muchas de estas variables, tanto basales como intra-tratamiento, subyace de fondo un trastorno metabólica. Desafortunadamente el escaso tamaño muestral ha impedido hacer un análisis de regresión logística adecuado, aunque en un intento aplicando las variables con más poder de significación, la única variable asociada a RVS que se extrajo fue la dosificación óptima.

Quisimos analizar si estos parámetros que se encontraban relacionados con la RVS, también se asociaban a la obtención de RVP. Para ello comparamos al grupo 14 paciente no respondedores a semana 12, con 86 en los que sí que se obtuvo RVP. En este caso la adherencia no se incluyó ya que es una variable que se determinó al final del tratamiento, y como podemos observar en las **tablas 2a y 2b**, ninguna de las variables cualitativas tuvo efecto alguno, y

Tabla 1b. Variables cuantitativas asociadas a RVS en caso de tener RVP.

	RVS (X-Ds) n= 44	No RVS (X-Ds) n=20	Sig
Edad	41.1 (9.3)	46.2 (7.2)	0.01
BMI	25.2 (3.1)	27.1 (3.1)	0.07
Peso	73.1 (11.1)	81.1 (12.4)	0.03
Glucemia basal	94.8(14.1)	99.5 (16.1)	0.2
Glucemia intratratamiento	95.1 (25.1)	100.4 (12.4)	0.02
AST basal	60.9 (34,5)	58.9 (22.9)	0.66
AST intratratamiento	27.7 (12.2)	36.2 (17.8)	0.05
ALT basal	104.8 (56.3)	75.4 (33.6)	0.06
ALT intratratamiento	27.7 (15.5)	32.7 (21.2)	0.6
GGT basal	48.3 (61.2)	90.6 (62.1)	0.001
GGT intratratamiento	29.2 (32.1)	55.8 (62.1)	0.009
TG basal	106.1 (69.7)	140.2(74.1)	0.04
TG intratratamiento	146 (161,1)	282 (271)	0.01
Colesterol basal	178.1 (33.1)	182.9 (22.5)	0.4
Colesterol intratratamiento	157.7 (32.8)	164.7 (44.3)	0.8
Dosis (mg/kg)	15.8 (2.3)	15.6 (1.6)	0.8

de las cuantitativas, ninguna variable basal de las encontradas como asociadas a RVS se encontró asociada a conseguir RVP. En este caso sólo se encontró, como es lógico suponer, las variables intra-tratamiento del perfil hepático.

Discusión

El tratamiento con Peg-IFN alfa y ribavirina provoca una respuesta que consta de dos fases, la primera consiste en la eliminación viral de la sangre, que depende de los factores virales, y una segunda de consolidación en la que el objetivo es evitar la recidiva cuando se suspende la medicación. En esta fase probablemente influyan factores del huésped, aunque no se han estudiado suficientemente.

En nuestro estudio hemos constatado que una vez que se obtiene la RVP, hay factores que se relacionan con la consecución de RVS. Uno de estos factores es la edad, de forma que la mediana de edad de los respondedores es más de 5 años menor que la de los no respondedores. Nuestros resultados, en este sentido, coinciden con los descritos en la literatura². No coincide, no obstante, el que no hayamos encontrado influencia del sexo, probablemente debido a que al administrar la dosis de ribavirina en relación al peso, y haber asegurado unas dosis de inicio de al menos 15 mg/kg de peso, garantice que no hallamos infradosificado a los hombres respecto a las mujeres. Es conocido por los estudios de registro el impacto del peso en la eficacia terapéutica^{7, 10}, al condicionar la dosificación final. También

en nuestro análisis, el peso aparece como factor de impacto negativo, pero habida cuenta de que no hemos infra-dosificado a los pacientes, probablemente el efecto del peso se deba a que haya de fondo un trastorno metabólico. El BMI, aunque no alcanza significación estadística, también ha resultado mayor en no respondedores que en respondedores (27.1 vs 25.2, p 0.07). Coincidiendo con esto, también los parámetros analíticos basales en los que se ha encontrado significación estadística, como la GGT (p 0.001), o los triglicéridos (p 0.04) se pueden asociar a un sustrato metabólico alterado. Estos parámetros también se repiten cuando se analizan las variables intratratamiento, en las que nuevamente la GGT y triglicéridos son más bajos en respondedores que en no respondedores. En este caso también la mediana de glucemia obtenida es mayor en no respondedores que en respondedores (100.4 vs 95.1, p 0.02). En los últimos años el cuerpo de evidencia de que un estado de insulinoresistencia (IR) se encuentra elevado en la infección por VHC y que además afecta a la severidad de la fibrosis⁵, tiene relación con la carga viral¹¹ y tiene impacto negativo en la respuesta a tratamiento, es cada vez mayor^{6, 12} y no sólo en genotipo 1, sino también en genotipos 2 y 3¹³. En un ensayo clínico multicéntrico español recientemente publicado en el que se exploraba si la adición de metformina al tratamiento combinado mejoraba la respuesta, se pudo constatar como en aquellos casos en los que se conseguía una disminución del HOMA-R por debajo de 2 a la semana 24 se alcanzaba mayor RVS. Aunque desafortunadamente no hemos determinado el HOMA-R en nuestros pacientes, la diferencia en las cifras de glucemia entre respondedores y no respondedores iría en esta línea. También las cifras de transaminasas intra-tratamiento, aún estando en rango de

Tabla 2a. Variables cuantitativas asociadas a tener RVP.

	RVP (X-Ds)	No RVP (X-Ds)	Sig
Neutrófilos intratratamiento	1489 (752)	1978 (1056)	0.05
Plaquetas basal	197 (63)	167 (78)	0.01
Plaquetas intratratamiento	142 (55,9)	115 (51,3)	0.04
AST intratratamiento	30.7 (14.2)	39.2 (11.8)	0.007
ALT intratratamiento	30.2 (16.3)	60.4 (38.6)	0.0001
GGT intratratamiento	40.2 (44.1)	62.8 (48.1)	0.005

normalidad, son más bajas en los pacientes respondedores que no respondedores.

Respecto a las variables cualitativas, no hemos encontrado influencia estadísticamente significativa en la carga viral basal, el estatus de cirrosis, en la condición de naïve o retratamiento (aunque sólo hay 9 incluidos en éste grupo), ni tampoco en la duración del tratamiento, de manera que la respuesta obtenida tras 72 semanas de tratamiento es similar a la obtenida con tratamientos de 48 semanas (76.5% y 81.3% respectivamente). Sí que ha fluido en la eficacia el haber conseguido una CV indetectable a semana 4 (RVR), que se asoció a RVS en el 81.3 frente al 44% cuando no se obtenía RVR, alcanzando también significación estadística (p 0.04). Aunque no ha sido objeto del análisis de éste estudio, y no se recogen los resultados, si debemos reseñar cuando analizamos la respuesta en los pacientes que no alcanzaron RVR sí que tuvieron diferente RVS los que hicieron tratamiento durante 48 semanas frente a los que hicieron 72 semanas (25% vs 76.9%, p 0.008). La prolongación del tratamiento se ha mostrado eficaz en pacientes en los que no se alcanza RVR en diferentes estudios¹⁴⁻¹⁶, aunque en el único en el que el diseño se realizó con una hoja de ruta en la que se aleatorizaba a los pacientes respondedores lentos con carga detectable a semana 12 e indetectable a semana 24, no se obtenía ninguna diferencia por intención de tratar entre los que hicieron 72 y 48 semanas de tratamiento (48 vs 43%, respectivamente), aunque a expensas de una menor adherencia al tratamiento en el grupo de prolongación del mismo¹⁷.

De todas las variables cualitativas determinadas, ha sido la dosificación óptima en la que se ha encontrado asociación con mayor consistencia estadística. Aunque la definición que hemos usado no es equivalente al estándar habitual de adherencia¹⁸ (alcanzar al menos el 80% de dosis durante al menos el 80% del tiempo de duración), nuestra práctica habitual de manejo de estos pacientes en los que disponemos de consultas especializadas con fácil acceso telefónico, soportes de hospital de día para instrucción en el tratamiento y del servicio de farmacia, nos permite afirmar que alcanzamos éste estándar en nuestra práctica clínica diaria. Un reciente estudio ha demostrado que una mejora asistencial redundante en una mejor RVS gracias a un incremento en la adherencia¹⁹.

Finalmente, hemos comprobado que los factores asociados a la consecución de la RVS cuando se consigue respuesta intra-tratamiento no guarden relación con los encontrados con la obtención de RVP, dando a entender que una vez que se consigue respuesta viral durante el tratamiento, haya factores del huésped que condicionan el conseguir o no la respuesta final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M,

Tabla 2b. Variables cualitativas asociadas a tener RVP.

	RVS	n/ N (%)	p
Género			0.5
	Varón	67/77 (87.3%)	
	Mujer	18/22 (81%)	
Carga Viral			0.3
	Alta	59/70 (84.3%)	
	Baja	24/26 (92.3%)	
Cirrosis			0.1
	Si	15/20 (75%)	
	No	64 /73 (87%)	
Tratamiento previo			0.5
	Si	12/15 (80%)	
	No	68/79 (86.1%)	
RVR			0.3
	Si	10/10 (81.3%)	
	No	46/51 (90.2%)	

- Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-55.
2. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: Who responds less well? *Ann Intern Med*. 2004; 140:370-81.
 3. Ge D, Fellay J, Thompson AL, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401
 4. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128:636-41.
 5. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:416-23.
 6. Romero-Gómez M., Diago M., Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology*. 2009 Dec; 50(6):1702-8.
 7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
 8. Poordad F, Reddy KR, Martin P. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2008; 46:78-84.
 9. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44:97-103.
 10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
 11. Harrison SA. Correlation between insulin resistance and hepatitis C viral load. *Hepatology* 2006; 43:1168-69.
 12. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509-15.
 13. Poustchi H, Negro F, Hui J, Cua IH, Brandt LR, Kench JG, et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol* 2008; 48:28-34.
 14. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131:451-60.
 15. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130:1086-97.
 16. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46:1688-94
 17. Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina, NP, Horban A, Sarrazin C, et al. Extending treatment duration in chronic hepatitis C genotype 1-infected slow responders: Final results of the SUCCESS study. *J Hepatol*. 2009; 50 suppl 1: S58
 18. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. International hepatitis interventional therapy group. Adherence to treatment combination therapy enhances sustained response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1061-69
 19. M. Garcia-Retortillo, I. Cirera, M. Gimenez, C. Marquez, J. Galeras, P. Castellvi, R, et al. The impact of a multidisciplinary support programme on adherence and efficacy of hepatitis C treatment. *J Hepatol* 2008; 48 suppl: S294-S295.