

# EVOLUCIÓN NATURAL DE LA HEPATITIS CRÓNICA C. EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL Y FACTORES DE RIESGO.

C. Castro-Márquez, I. Carmona-Soria, J. Pérez-Martínez, A. Caunedo-Álvarez, J.M. Herrerías-Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Resumen

El virus de la hepatitis C (VHC) es un importante patógeno humano por su elevada prevalencia a nivel mundial, siendo actualmente la hepatopatía crónica por VHC la principal causa de cirrosis en el mundo occidental. La historia natural de estos pacientes se caracteriza por una progresión lenta de la fibrosis hasta el desarrollo de cirrosis y aunque la tasa de progresión es variable, se estima que el 20-30% desarrollarán cirrosis hepática tras 20 años de infección. El objetivo del tratamiento antiviral es la erradicación del virus para evitar así la progresión de la fibrosis y la enfermedad hepática. Sin embargo está por aclarar si el tratamiento antiviral puede modificar el curso clínico de la enfermedad y la aparición de complicaciones, sobre todo en aquellos pacientes no respondedores. En esta revisión se repasa la evolución natural del VHC, factores de riesgo de mala respuesta al tratamiento y los efectos de éste sobre la evolución natural de la enfermedad. No obstante, todavía existen muchos puntos sin respuesta y aunque hay evidencia de los posibles cambios debido al tratamiento antiviral o corrección de factores de mala respuesta, aún son necesarios nuevos estudios que ayuden a entender mejor estos mecanismos.

**Palabras clave:** Hepatitis C, historia natural, tratamiento antiviral.

### CORRESPONDENCIA

Cristina Castro Márquez  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
Servicio de Aparato Digestivo  
Avda. Dr. Fedriani s/n. 41071 Sevilla.  
Teléfono: 955 008801.  
ccmsanz@hotmail.com

## Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es un importante patógeno humano, tanto por su elevada prevalencia a nivel mundial, como por las complicaciones potencialmente graves de la infección crónica, tales como cirrosis, hipertensión portal y hepatocarcinoma. Actualmente se sabe que la hepatopatía crónica por VHC es la principal causa de cirrosis en el mundo occidental y ésta a su vez es la primera indicación de trasplante hepático, muy cercana a la cirrosis provocada por el consumo excesivo de alcohol. Todo ello nos da idea de la importancia de esta enfermedad sobre todo en fases avanzadas. Se estima que unos 170 millones de personas están infectadas en todo el mundo y su incidencia es de 1-3 casos por 10.000 habitantes por año<sup>1,30</sup>. Esta cifra ha descendido en las últimas décadas gracias sobre todo a la identificación del virus a finales de los 80, lo que promovió la creación de programas de cribado en los donantes de sangre a principios de los años 90, prevención del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el intercambio de jeringas entre otras. La prevalencia de la enfermedad es mayor en personas de 30 a 49 años, en varones y en determinados grupos étnicos, tales como afroamericanos y personas de ascendencia mexicana. La historia natural de estos pacientes se caracteriza por una progresión lenta de la fibrosis hasta el desarrollo de cirrosis y aunque la tasa de progresión es variable, se estima que el 20-30% desarrollarán cirrosis hepática tras 20 años de infección<sup>2, 3, 30</sup>. La característica más llamativa de VHC es su capacidad para inducir infección persistente en casi el 85% de los casos, a pesar de la respuesta inmunológica que se desencadena en el organismo en respuesta a esta infección. En este sentido, el objetivo del tratamiento antiviral es la erradicación del virus para evitar la progresión de la fibrosis y la enfermedad hepática. Sin embargo está por aclarar si el tratamiento antiviral puede modificar el curso clínico de la

enfermedad y la aparición de complicaciones, sobre todo en aquellos pacientes no respondedores.

## Historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C

La principal vía de contagio de VHC es la sanguínea (transfusiones de sangre y uso común de jeringuillas en adictos a drogas sobre todo). Así, la historia natural de la infección comienza por una fase aguda, en la mayoría de los casos asintomática o con síntomas inespecíficos, en la que puede eliminarse el virus de forma espontánea en el 10-25% de los casos, cronificándose en el resto (más del 80%)<sup>1</sup>. Las características linfotropas (además de hepatotropas) del virus C que conlleva la infección de células linfoides podría condicionar la persistencia del mismo en el organismo, comportándose como reservorios extrahepáticos. De la misma forma este mecanismo podría estar implicado en la recurrencia viral tras realizar tratamiento con éxito<sup>4</sup>. El pico de RNA-VHC sérico se observa generalmente 15 días después de la infección, dos semanas antes de que aumente la ALT y aparezcan síntomas. La progresión de la hepatitis crónica tiene un curso indolente en el tiempo y muchos pacientes se diagnostican por estudios bioquímicos realizados por otros motivos, lo cual dificulta en gran medida evaluar la historia natural de la enfermedad<sup>4</sup>. Aproximadamente el 30% de los pacientes con infección crónica por VHC muestran niveles de ALT persistentemente normales, excluyéndose del tratamiento antiviral. No obstante, se ha demostrado que hasta un 20% de estos presentan algún daño hepático histológico, pudiendo avanzar hacia un grado más severo de fibrosis hepática<sup>31</sup>. La cirrosis hepática es el estadio final de la enfermedad y surge tras varias décadas de infección viral crónica. Al menos el 25% de los pacientes desarrollarán complicaciones en esta fase, incluyendo como ya se ha dicho, fallo hepático, hipertensión portal y hepatocarcinoma. La tasa anual de desarrollo de hepatocarcinoma en presencia de cirrosis es del 1-3% en la población occidental y del 5-7% en Japón<sup>30</sup>. La infección crónica también puede asociarse con manifestaciones extrahepáticas tales como crioglobulinemia, porfiria cutánea tarda, artralgias, glomerulonefritis membranoproliferativa, síndromes de Sjögren y Raynaud, púrpura trombocitopénica idiopática y linfoma no Hodgkin<sup>34</sup>.

Para valorar la evolución natural de la infección crónica se han utilizado varias estrategias<sup>1,5</sup> como:

1) Estudios de cohortes retrospectivos; al igual que en los transversales valoran pacientes con hepatopatía establecida, identificando la presencia de cirrosis en el 17-55% y carcinoma hepatocelular en 1-23% de los casos. En ellos se sobre-estima la prevalencia de la enfermedad y aparece una peor evolución.

2) Estudios de cohortes prospectivos; valoran pacientes al inicio de la enfermedad y después se les sigue durante periodos de tiempo definidos. Este tipo de estudios muestran una progresión inequívoca y lenta de la hepatopatía

a lo largo de los años, demostrando además que la muerte por hepatopatía terminal es poco frecuente, pero si muestran la aparición de insuficiencia hepática y hepatocarcinoma. De forma lógica, la tasa de complicaciones encontrada es menor comparada con las series retrospectivas, la tasa de cirrosis es del 7-16% y hepatocarcinoma del 0.7-1.3%.

3) Estudios retrospectivos-prospectivos; identifican a pacientes con hepatopatía establecida, calculan el momento de la infección inicial y a partir de ahí valoran la evolución natural de la enfermedad. En ellos se identifica una muy baja tasa de progresión a la cirrosis (0.3-15%) y desarrollo de hepatocarcinoma (0-1.9%).

## Factores de riesgo que pueden influir en la progresión de la hepatitis C crónica

Algunos estudios han señalado que los valores séricos de alanina-aminotransferasa (ALT) y la actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática<sup>1,3</sup> tienen un papel importante en la evolución de la enfermedad. Así, se consideran factores predictivos de la velocidad de progresión a formas crónicas, sobre todo en aquellos pacientes con concentraciones en suero de ALT al menos 5 veces por encima de la normalidad<sup>1,5,6</sup>. La existencia de periodos de elevación sérica de los niveles de ALT (brotes) también se ha asociado a una mayor progresión de la enfermedad<sup>31</sup>. El estudio realizado por Ryeder<sup>7</sup> en 214 pacientes con biopsias pareadas, encuentran que la edad en el momento de la biopsia hepática y la existencia de fibrosis en la inicial eran factores que indicaban la progresión de la enfermedad, mientras que los valores de ALT y la inflamación no predecían la progresión. No obstante, el pronóstico de los pacientes infectados por VHC puede verse influenciado por otras muchas variables y cofactores del huésped, virus y ambiente. Así, el genotipo 1b podría estar asociado a peor pronóstico de la enfermedad y menor tasa de respuesta a tratamiento antiviral en comparación con otros genotipos. Sin embargo, no existe consenso en este punto. De la misma forma, el genotipo 3 se asocia con mayor frecuencia a esteatosis hepática inducida por el virus, lo que a su vez puede conducir a la progresión de la fibrosis<sup>9</sup>. Los factores relacionados con el virus influyen poco en la evolución de la hepatitis C crónica, pero los relacionados con el entorno y el huésped si tienen gran importancia y deben identificarse para planear estrategias encaminadas a eliminarlos. Parece que la edad en el momento de la infección es un buen factor predictor de la evolución de la fibrosis, la cual no es lineal en el tiempo, si no que es más lenta en edades jóvenes y sufre mayor aceleración a partir de los 40-50 años<sup>9</sup>. El sexo masculino y la raza blanca se asocian a una peor evolución de la hepatopatía. El abuso de alcohol (ingesta > 50 g/día) aumenta la gravedad y rapidez de evolución de la enfermedad, reduciendo a demás la respuesta al tratamiento con interferón y favoreciendo la aparición de hepatocarcinoma. Por el contrario, el abandono de este hábito de forma permanente contribuye a enlentecer la progresión de la hepatitis C crónica y evita en gran medida la aparición de complicaciones derivadas, tales como la hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, descompensación hidrópica,

encefalopatía hepática o hepatocarcinoma. Poynard et al<sup>9</sup>, realizó un estudio tomando una muestra de 2313 pacientes con hepatitis C y valoró el momento estimado de la infección, su duración, fibrosis, edad en el momento de la biopsia, sexo, ingesta enólica, modo de infección, genotipo y carga viral. Concluyó que los factores que se asociaban con una progresión más rápida a cirrosis fueron la edad a la inicio de la infección, el consumo de alcohol > 50 g/día y el sexo masculino.

Actualmente se requieren más estudios que muestren la influencia del tabaco y otros factores medioambientales, tales como la dieta o tóxicos, sobre la enfermedad hepática por VHC.

Existen algunos factores metabólicos que parecen influir en la historia natural de hepatitis crónica. Se han identificado sobre todo la obesidad/sobrepeso y la resistencia periférica a la insulina<sup>12, 32, 36</sup> como factores dependientes del huésped que participan en la progresión de la fibrosis y tasa de respuesta virológica sostenida (SVR) alcanzada tras el tratamiento antiviral. Un estudio<sup>12</sup> realizado recientemente prospectivo, randomizado, con 123 pacientes efectos de hepatitis C, genotipo 1 y con resistencia periférica a la insulina calculada mediante el índice de HOMA, se comparó un grupo de tratamiento con metformina/interferón pegilado/ribavirina con otro que realizaba la pauta estándar (interferón pegilado/ribavirina). El resultado obtenido fue una mejoría de la resistencia a la insulina en más del 50% de los pacientes y aumento de la tasa de SVR en un 10%, sobre todo en mujeres. En la actualidad no está clara la prioridad que debe darse a estos factores en la práctica clínica habitual, sin embargo, el arma más efectiva para corregirlos es promover cambios en el estilo de vida como pérdida de peso y ejercicio físico regular.

La inmunosupresión del paciente (hipogammaglobulinemia, trasplantados o VIH con recuentos bajos de linfocitos CD4+) también aumenta la agresividad de la hepatitis C crónica, de forma que la cirrosis se desarrolla antes que en los pacientes inmunocompetentes. En esta misma línea, la coinfección de VHC con VHB ó VIH también influye en la progresión de la fibrosis<sup>1, 8, 36</sup>. Berenguer et al<sup>10</sup> realizó un estudio con 711 pacientes con serología positiva para VHC/VIH que habían iniciado tratamiento con IFN más ribavirina, midiendo en ellos la SVR y los resultados clínicos (descompensación hepática, hepatocarcinoma y trasplante hepático) durante un periodo de seguimiento de 20.8 meses. Los resultados finales que se obtuvieron sugerían que la RVS tras la terapia con interferón y ribavirina en estos pacientes reducía las tasas de complicaciones y mortalidad.

## Efecto del tratamiento antiviral en la historia natural de la hepatitis C crónica

En el año 1986 Hoofnagle et al<sup>13</sup> realizó la primera publicación sobre el uso de un tratamiento antiviral de efectividad probada (interferón) para la hepatitis C. Desde ese momento hemos asistido a las sucesivas incorporaciones de fármacos con el objetivo de obtener un aclaramiento

del virus en el organismo, como el tratamiento combinado con ribavirina en 1998 y más recientemente del interferón pegilado. La adición de ribavirina al interferón incrementó de forma notable la SVR con respecto a la monoterapia, así como la proporción de pacientes con mejoría del índice de actividad inflamatoria. El actual tratamiento de la hepatitis C crónica es el interferón pegilado alfa-2a o alfa-2b más ribavirina, con aproximadamente el 55-65% de RVS. Sin embargo, sólo el 42-52% de los pacientes con genotipo 1 alcanzan una RVS a las 48 semanas de tratamiento<sup>30</sup>. Por el momento existen pocos estudios que valoren el efecto de estos tratamientos en la historia natural de la hepatitis C crónica y el desarrollo de potenciales complicaciones. Aún menos conocido es si existen realmente cambios en ésta en función de la respuesta favorable o desfavorable al tratamiento antiviral.

Una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como niveles indetectables de virus de la hepatitis C (VHC-ARN) 24 semanas después de la retirada de la terapia, es el objetivo primario de la terapia antiviral en la hepatitis C crónica<sup>33</sup>. En los pacientes con cirrosis hepática ya establecida y compensada, la SVR puede ser difícil de alcanzar y se establecen otros objetivos alternativos con el tratamiento como la mejoría de la histología, prevención del hepatocarcinoma y retraso de la aparición de complicaciones derivadas de la hipertensión portal. En la mayoría de los casos, la SVR tras el tratamiento antiviral reduce el riesgo de progresión a cirrosis y puede prevenir el desarrollo de complicaciones hepáticas severas, además de mejorar la supervivencia<sup>33</sup>. Existen estudios que documentan un mejor pronóstico para aquellos pacientes que reciben interferón, tanto si se consigue la erradicación viral como si no<sup>1, 30, 35</sup>. Un metanálisis<sup>27</sup> publicado en el año 2001 revisó en 11 estudios (2178 pacientes) la incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes afectados de hepatitis C tratados con interferón con respecto a los no tratados. Se obtuvieron datos de una mayor tasa de aparición de hepatocarcinoma en los que no habían sido tratados con respecto a los tratados, con una diferencia estadísticamente significativa. De la misma forma, aquellos que tras finalizar el tratamiento no mantuvieron respuesta virológica también desarrollaban más este tipo de complicación, pero en menor medida que los que no habían recibido interferón. En base a esto parece que el tratamiento con interferón es capaz de modificar en cierta medida la historia natural de la hepatitis C crónica, ya que no sólo reduce la progresión a la cirrosis, sino que previene la aparición de complicaciones, tanto en pacientes con SVR como en aquellos que presentan recaídas. Un resultado similar se obtiene en otro estudio prospectivo, donde se documenta igualmente una menor tasa de hepatocarcinoma y una mejora de la supervivencia en los pacientes sometidos a tratamiento, independientemente de la respuesta a éste<sup>28</sup>. Una dificultad a tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes cirróticos con VHC son los efectos adversos que pueden surgir durante éste, los cuales pueden obligar en algunas ocasiones a suspender o modificar el tratamiento, con las consecuencias que ello conlleva en cuanto al curso evolutivo de la enfermedad. La alta carga viral, el genotipo 1, avanzada fibrosis hepática y resistencia a la insulina son factores predictivos de no respuesta del paciente al tratamiento antiviral<sup>14, 36</sup>. Una cuestión importante es saber si la fibrosis hepática puede remitir con

el tratamiento tanto en los pacientes respondedores como en los no respondedores, así como si puede mantenerse sin progresar con el uso de terapias de mantenimiento. Poynard et al<sup>17</sup> analizó la progresión de la fibrosis hepática en 1509 pacientes mediante biopsias antes y después del tratamiento, concluyendo que la tasa de progresión de la fibrosis se reduce en los pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón y ribavirina, sobre todo en aquellos que tienen una SVR, en los que han recibido 48 semanas de tratamiento y en los que tenían una fibrosis inicialmente más grave<sup>17-19</sup>. De esta forma, parece que el tratamiento con interferón, solo o asociado, produce una mejoría histológica y que ésta a su vez se correlaciona con la respuesta virológica. Resultados concordantes por otra parte con los de los estudios expuestos anteriormente. En contraposición, otros estudios concluyen que el tratamiento con interferón no afecta a la supervivencia libre de enfermedad<sup>23</sup>. Un posible efecto derivado de la no progresión del daño hepático y el método más adecuado de evaluación de los efectos de la terapia, es la disminución del gradiente de presión venosa hepática (HVPG), el cual mejora la hipertensión portal y el riesgo de complicaciones<sup>20</sup>. No hay datos acerca del efecto a largo plazo, pero parece que éste no se mantiene con el tiempo, aunque serían necesarios más estudios en este campo para poder obtener mejores conclusiones. En pacientes que no hayan obtenido respuesta virológica, es posible que el tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de interferón pegilado pueda retrasar o prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática avanzada<sup>3</sup>. Un trabajo publicado en esta línea usa bajas dosis de interferón de forma mantenida en aquellos pacientes que no han respondido a terapia previa con interferón más ribavirina, con vistas a reducir la progresión de la fibrosis hepática<sup>29</sup>. No parece que esta estrategia tenga influencia en la historia natural de la enfermedad, por lo que no es aceptado actualmente. Habrá que esperar los resultados de los estudios que existen actualmente en marcha en este sentido.

Una progresión más rápida de la fibrosis hepática aparece tras el trasplante hepático, de forma que un 30% de los pacientes desarrollan cirrosis a los 5 años<sup>24</sup>. No obstante, los datos que existen actualmente sobre la evolución natural de la enfermedad hepática tras el trasplante son limitados. La enfermedad recurrente presenta una alta morbi-mortalidad y aumenta la tasa de descompensaciones, así cuando éstas aparecen, la supervivencia posterior está muy comprometida, siendo al año siguiente del 46%. A pesar de los potenciales efectos adversos que puedan surgir, la terapia antiviral se asocia con SVR en el 20% de los casos y podría influir en el curso natural de la enfermedad<sup>25, 26</sup>.

En cuanto al desarrollo de hepatocarcinoma como consecuencia de la progresión del daño hepático por VHC, parece que tiene una frecuencia muy baja en los pacientes con SVR y está reducido de forma importante en aquellos pacientes que no alcanzaron una respuesta sostenida en comparación con los no tratados<sup>3, 23</sup>. Otros estudios sugieren que la incidencia de mortalidad debida a carcinoma hepatocelular está reducida en los pacientes cirróticos que han sido tratados con interferón<sup>22, 27, 28</sup>. Los pacientes de edad avanzada afectados de hepatitis C crónica y con elevados niveles de aminotransferasas

(ALT) desarrollan más frecuentemente cirrosis hepática y hepatocarcinoma, de forma que ésta debe mantenerse en niveles inferiores a 40 UI bien con tratamiento antiviral o con otros agentes<sup>21, 23</sup>, no siendo necesario en aquellos pacientes con niveles de ALT normales. Unos niveles de alfa-fetoproteína mayores o iguales a 20 ng/ml y la presencia de varices esofágicas son factores independientes de predicción para el desarrollo de hepatocarcinoma<sup>23</sup>.

## Conclusiones

La historia natural de la enfermedad hepática por VHC está muy influenciada por diversos factores dependientes del virus, huésped y ambiente. Parece que el tratamiento antiviral influye no sólo en ésta sino que también parece mejorar la calidad de vida de los pacientes, tanto si mantienen respuesta virológica sostenida como si no. No obstante, todavía existen muchos puntos de la misma sin respuesta y aunque hay evidencia de los posibles cambios debido al tratamiento antiviral o corrección de factores de mala respuesta, aún son necesarios nuevos estudios que ayuden a entender mejor estos mecanismos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Savino Bruno, Corinna Faccioto. The natural course of HCV infection and the need for treatment. *Annals of Hepatology* 2008;7(2):114-119.
2. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2000;132:296-305.
3. Moisés Diago. ¿Mejora el tratamiento antiviral el curso clínico de la cirrosis por virus de la hepatitis C?. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:85-92.
4. Conca P, Tarantino G. Hepatitis C virus lymphotropism and peculiar immunological phenotype: Effects on natural history and antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2009; 15(19): 2305-2308.
5. Ghany MG, Kleiner DE, Alter HJ et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124:97.
6. Hui CK, Belaye T, Montegrando K, Wright TL. A comparison in progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003; 38:511.
7. Ryeder SD. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut.* 2004; 53:451-5.
8. Lawson A. and Ryder S.D. Progression of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C and the need for treatment in mild disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006, 18:343-347.
9. Poynard T, Ratzin V, Charlotte F et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;34:866.
10. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Miralles Martín P et al. Sustained Virological Response to Interferon Plus Ribavirin Reduces Liver-Related Complications and Mortality in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus. *Hepatology.* 2009 Aug;50(2):407-13.

11. F. Negro and S. Clement. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy of hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2009; 16, 681–688.
12. Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):1702-8.
13. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986;315:1575-8.
14. Romero-Gómez M, Del Mar Vilori M, Andrade RJ et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-641.
15. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N et al. Development of hepatocellular carcinoma in elderly patients with chronic hepatitis C with or without elevated aspartate and alanine aminotransferase levels. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(8):975-83.
16. Poynard T, Moussalli J, Ratziu V, Regimbeau C, Opolon P. Effect of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 1999;3(4):869-81.
17. Poynard T, McHutchison J, Davis G et al. Impact of interferon alfa 2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;32:1131-7.
18. Poynard T, McHutchison J, Manns M et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122:1303-13.
19. Everson GT, Heathcote EJ, Pappas SC et al. Histological benefit of peginterferon alfa-2a (40KD) monotherapy in patients with advanced fibrosis or cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Apr 1;27(7):542-51.
20. García-Tsao G, Rodríguez-Pérez F, Blei AT, Groszmann RJ. Treatment with interferon reduces portal pressure in patients with chronic hepatitis C. A randomized placebo trial. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2269-74.
21. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N et al. Development of hepatocellular carcinoma in elderly patients with chronic hepatitis C with or without elevated aspartate and alanine aminotransferase levels. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(8):975-83.
22. Poynard T, Moussalli J, Ratziu V, Regimbeau C, Opolon P. Effect of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 1999;3(4):869-81.
23. A Gramenzi, P Andreone, S Fiorino et al. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut* 2001;48:843–848.
24. Roberto J. Firpi, Virginia Clark, Consuelo Soldevila-Pico et al. The Natural History of Hepatitis C Cirrhosis Alter Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2009;15:1063-1071.
25. Sammy Saab, MD, MPH, and Victor Wang, MD, MPH. Recurrent Hepatitis C Following Liver Transplant. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(2):155–163.
26. T. Jake Liang, Barbara Rehermann, Leonard B. Seeff and Jay H. Hoofnagle. Pathogenesis, Natural History, Treatment, and Prevention of Hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2000;132:296-305.
27. G. V. Papatheodoridis, V. C. Papadimitropoulos & S. J. Hadziyannis. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 689±698.
28. Yasushi Shiratori, MD; Yoichi Ito, MHLth Sc; Osamu Yokosuka, MD et al. Antiviral Therapy for Cirrhotic Hepatitis C: Association with Reduced Hepatocellular Carcinoma Development and Improved Survival. *Ann Intern Med*. 2005;142:105-114.
29. Adrian M. Di Bisceglie, Mitchell L. Shiffman, Gregory T. Everson et al. Prolonged Therapy of Advanced Chronic Hepatitis C with Low-Dose Peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429-41.
30. Kagawa T. and Keeffe EB. Long-Term Effects of Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C. *Res Hepat Treat* 2010; 562578.
31. Puoti C , Bellis L , R Guarisco, et al. HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: healthy persons or severely ill patients? Dealing with an everyday clinical problem. *Eur J Intern Med*. 2010;21(2):57-61.
32. Negro F, Clément S. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy of hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2009;16(10):681-8.
33. Alberti A. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:18-22.
34. AA Modi and TJ Liang. Hepatitis C: a clinical review. *Oral Dis*. 2008 January ; 14(1): 10–14.
35. E. K. Manesis, G. V. Papatheodoridis, G. Touloumi, et al. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet.Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1121–1130.
36. Alberti A. What are the comorbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C?. *Liver International* 2009; 29(s1): 15–18.