

IMPACTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO EN LA HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C

P. Cordero-Ruiz¹, I. Carmona-Soria¹, A. Caunedo-Álvarez¹, J.M. Herrerías-Gutiérrez¹, A. Vilches-Arenas²

¹Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

²Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla. Sevilla.

Resumen

La infección por el virus de la hepatitis C es una enfermedad que en más del 70% de los casos crónica. El 15 % de los infectados de forma crónica desarrollará una cirrosis hepática, que conlleva una disminución en la supervivencia, secundaria a la aparición de descompensaciones clínicas (ascitis, hemorragia digestiva alta varicosa y encefalopatía) desarrollo de hepatocarcinoma y mortalidad de causa hepática. Con el fin de evitar esta progresión han ido apareciendo tratamientos cada vez más eficaces para lograr la erradicación viral y evitar así la progresión de la enfermedad. El desarrollo de respuesta virológica sostenida tras el tratamiento, se mantiene a largo plazo y consigue una reducción de los índices histológicos de fibrosis e inflamación, disminuyendo las complicaciones clínicas y el desarrollo de hepatocarcinoma, y mejorando la supervivencia a largo plazo. Esta reducción en las tasas de progresión incluye a pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis y conlleva la posible modificación de la historia natural de la hepatitis C mejorando el pronóstico de estos pacientes a largo plazo.

Palabras clave: respuesta virológica sostenida, manifestaciones clínicas, cirrosis, hepatocarcinoma, supervivencia.

Introducción

La hepatitis C es una enfermedad relativamente frecuente. Se ha estimado una prevalencia global de 130-210 millones de personas infectadas de forma crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), lo que supone aproximadamente el 2,2 - 3% de la población mundial¹. Es la principal causa de hepatitis crónica y supone un problema de salud importante en el mundo occidental. Se estima que solo entre el 15-30% de los sujetos que tienen contacto con el VHC logran aclararlo espontáneamente. En el resto, la infección crónica y progresará durante décadas, hasta que un 15-20% evolucionan a cirrosis hepática². Sin embargo, la progresión de la fibrosis no es lineal a lo largo del tiempo, pudiendo estar acelerado este proceso por numerosos factores exógenos (Figura 1)³. Una vez establecida la cirrosis hepática, la probabilidad acumulada de presentar un episodio de descompensación clínica (ascitis, hemorragia digestiva alta secundaria a varices, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática) durante el primer año de evolución es del 5% y aumenta con la progresión de la enfermedad, alcanzando valores del 30% a los 10 años. El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (CHC) oscila entre 1-4% pacientes/año⁴. Además la infección crónica por VHC se asocia a un aumento de la mortalidad de causa hepática frente a aquellos que aclaran la infección y recientemente se ha demostrado también un aumento de la mortalidad de causa no hepática^{5, 6}. Desde que en 1986 se iniciara de forma empírica el tratamiento con interferón, hemos asistido a un incremento considerable y progresivo en las tasas de respuesta sostenida, que con la terapia con interferón pegilado y ribavirina se sitúan en torno a un 50% de forma global y con la reciente aparición de los inhibidores de la proteasa se consiguen incrementar hasta más del 70% las posibilidades de respuesta^{7, 8}. El principal objetivo del tratamiento es conseguir respuesta virológica sostenida (RVS), definida como la ausencia de RNA-VHC detectable en suero 24

CORRESPONDENCIA

Patricia Cordero Ruiz

Calle Padre Manjon 6, 1-1. Sevilla 41003. T

eléfono fijo: 955008801

Teléfono móvil: 662168520

Fax: 955008805

rioga_patri@hotmail.com

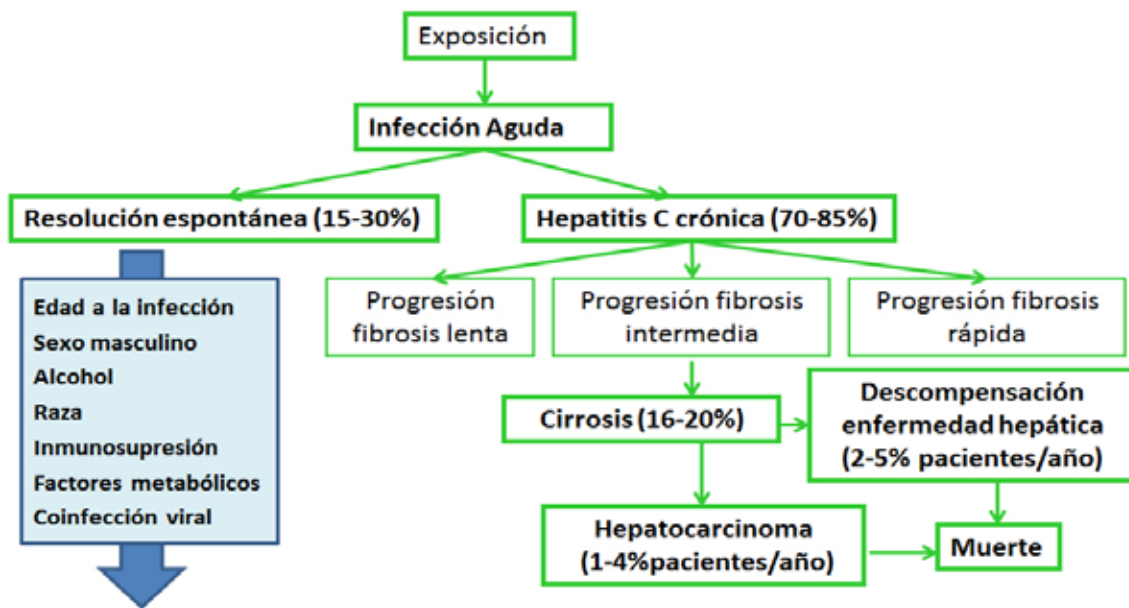


Figura 1

Historia natural de la hepatitis C.

semanas tras la finalización del tratamiento, con el fin de evitar la progresión de la enfermedad, el desarrollo de complicaciones y la mortalidad asociada. El propósito de esta revisión es exponer la evidencia existente sobre el impacto del tratamiento antiviral en la persistencia de la RVS y los resultados a largo plazo de la misma, incluyendo el impacto en la fibrosis hepática, desarrollo de CHC y supervivencia.

Erradicación del virus de la hepatitis C

No está claro si la RVS supone la erradicación del virus C, los datos de la literatura son contradictorios, estas diferencias podrían explicarse por las diferencias técnicas y de sensibilidad de los métodos de detección del RNA-VHC o por las distintas muestras analizadas (suero, tejido hepático o células de sangre periférica). El VHC es principalmente hepatotropo, no obstante puede invadir y replicarse en células inmunes, de hecho se estima que el 3% de los viriones están en reservorios extrahepáticos. Cuando se analiza el RNA-VHC en tejido hepático, tras alcanzar RVS, la mayoría de los estudios con distintos regímenes de tratamiento (interferon en monoterapia o en combinación con ribavirina) solo lo detecta en el 2% de los pacientes⁹. Un estudio reciente detectó RNA-VHC en 19/20 muestras de tejido hepático tras RVS y en 13/20 células mononucleares de sangre periférica. Se utilizó una determinación de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo-real. Las biopsias se tomaron entre 8-117 meses tras alcanzar RVS, lo que apoya que la persistencia del VHC no se relaciona con el tiempo transcurrido desde el final del tratamiento¹⁰. A diferencia de estos datos, Maylin y cols. solo detectaron RNA-VHC en tejido hepático a 2/114 pacientes con RVS (se tomaron las biopsias entre 1-6 años tras finalizar el tratamiento) y no se detectó RNA-VHC en las células mononucleares de sangre periférica, utilizando una amplificación

mediada por transcripción¹¹. La diferencia entre estos estudios podría deberse al uso de distintos métodos de determinación del RNA-VHC, distintas formas de preservar y mantener las muestras, y diferentes intervalos de tiempo entre la extracción de las muestras y las determinaciones. No obstante se apreció una mejoría histológica en las muestras hepáticas y una normalización mantenida de las enzimas hepáticas, en ambos estudios por lo que aunque la replicación viral en el hígado y las células mononucleares de sangre periférica pueden mantenerse años después de finalizar el tratamiento antiviral, la recidiva virológica tardía tras la RVS es rara, por tanto parece que la persistencia y determinación del VHC en tejido hepático y en mononucleares de sangre periférica tienen poca utilidad clínica. Se desconoce si la persistencia de VHC tras la RVS podría tener capacidad infectiva en humanos, como se ha demostrado *in vitro*, no obstante hasta la fecha no se conoce ningún caso comunicado en humanos¹².

En pacientes con compromiso del sistema inmune (trasplantados, enfermos renales crónicos, tratamientos inmunosupresores e infecciones por VIH) que tienen RVS no se han demostrado mayores tasas de recidiva virológica tardía, siendo los datos comparables a los de inmunocompetentes.

Durabilidad de la RVS

La durabilidad de la respuesta después de los 6 meses de haber finalizado el tratamiento es una cuestión crucial sobre la eficacia real de la terapia antiviral en la hepatitis C. Generalmente los pacientes que alcanzan RVS tras el tratamiento se consideran curados de la infección viral, sin embargo el significado clínico de la detección del RNA-VHC en células mononucleares de sangre periférica y/o en tejido hepático, como ya se ha comentado, no

Tabla 1. Durabilidad del RNA-VHC indetectable tras RVS.

Autor, año publicación	Pacientes (n)	Periodo de seguimiento medio (años)	RNA-VHC detectable n (%)
Marcellin (1997)	80	4	3 (4)
Veldt (2004)	286	4,9	12 (4)
Formann (2006)	187	2,4	0 (0)
Desmond (2006)	147	2,3	1 (0,7)
Lindsay (2008)	366	4,8	4 (1)
Maylin (2008)	344	3,3	0 (0)
George (2009)	147	5,4	0 (0)

está claro, si bien podría reflejar el aclaramiento prolongado de los residuos virales en estos compartimentos¹³. Con gran disparidad en los estudios (edad, sexo, genotipo, histología previa, terapia, dosis y tiempo de seguimiento clínico), son muchas las series que analizan la frecuencia y circunstancias de la recaída virológica tardía tras alcanzar la RVS, siendo las cifras de esta, baja en torno al 3% (Tabla 1) y sólo algunos estudios puntuales han mostrado cifras superiores¹⁴. En la serie de Pham y cols. 15/17 (88%) de los pacientes con RVS presentaron niveles de RNA-VHC detectables cuando se utilizó una técnica de elevada sensibilidad, que habían pasado desapercibida para la técnica habitual (menos sensible)¹⁵. En estudios más recientes con mayor número de pacientes, las cifras de recidiva virológica tardía son muy bajas, oscilando entre el 0-4%¹¹. George y cols en 150 pacientes con RVS detectaron RNA-VHC durante el seguimiento a 9 pacientes, utilizando un método de amplificación isotérmica mediada por transcripción (cuyo límite de detección es <5,3 UI/mL) en una única medida en suero que no se confirmó en determinaciones posteriores en ninguno de ellos¹⁶. Todo indica que la mayor sensibilidad de los nuevos métodos de detección del RNA viral puede haber contribuido a una disminución de la recaída virológica tardía, pudiéndose afirmar que la RVS es duradera e indica erradicación de la infección viral.

Consecuencias clínicas de la Respuesta Virológica Sostenida

Diversos estudios muestran mejoría del pronóstico en pacientes con RVS a terapia antiviral, asociándose con cambios analíticos e histológicos, así como una disminución de complicaciones y de mortalidad en pacientes cirróticos, frente a los pacientes sin respuesta al tratamiento^{11, 16-18}.

Bioquímica

Los pacientes con RVS muestran en su seguimiento una remisión bioquímica favorable, siendo significativamente menores los valores de Transaminasas que persisten tras el tratamiento en comparación con las cifras pretratamiento^{17, 19}. De persistir hipertransaminemia tras alcanzar la RVS es obligado descartar enfermedad hepática concomitante¹⁶. También se ha demostrado

un descenso de los valores de fosfatasa alcalina y GGT así como la mejora de niveles de plaquetas en pacientes cirróticos, por lo que el beneficio bioquímico no solo se limita a pacientes no cirróticos^{11, 20}.

Histología hepática

Los efectos beneficiosos de la RVS sobre la histología hepática tras terapia con interferón han sido ampliamente estudiados, demostrándose en biopsias hepáticas de control mejoría en la necroinflamación, fibrosis y esteatosis de los pacientes con RVS siendo menos frecuente la normalización histológica.

Los cambios histológicos están estrechamente ligados con el tiempo que transcurre entre el fin del tratamiento y la realización de la biopsia hepática postterapéutica, así en pacientes sometidos a monoterapia con interferon, en el estudio comparativo de biopsias entre 6 meses y un año postterapia, se aprecia una reducción significativa de la necrosis periportal e inflamación portal, sin cambios significativos en la fibrosis²¹. Estos datos se confirman en estudios posteriores y cuando se utilizan los regímenes de tratamiento que fueron apareciendo progresivamente con interferón pegilado y ribavirina²²⁻²⁴. La mejoría más llamativa se aprecia en la hepatitis periportal e inflamación portal que alcanza valores del 94% y del 82% respectivamente, siendo menor la mejoría de la necrosis (69%), tras seguimientos histológicos a largo plazo (5 años de media) (16). La proporción de pacientes que mejoran en las puntuaciones de necro-inflamación se correlacionan con el tiempo transcurrido entre la finalización del tratamiento y la toma de la biopsia hepática, es decir con la duración de la erradicación viral. Puesto que la mejoría histológica muestra un patrón lento, gradual y progresivo en el tiempo, cuando las biopsias se toman tras periodos inferiores al año del fin de tratamiento se consiguen mejorías en el 57% frente a cifras de hasta el 89% cuando se toman tras periodos medios superiores a los tres años^{11, 22}.

Las tasas de progresión de la fibrosis hepática se reducen en aquellos que alcanzan RVS tras el tratamiento, incluso algunos estudios han demostrado la regresión de la fibrosis, siendo la RVS una variable independiente asociada con la ausencia de fibrosis hepática significativa en las biopsias tras tratamiento^{22, 24}. Varios estudios han demostrado la mejoría de la fibrosis hepática tras alcanzar RVS, sin embargo esta mejoría no es inmediata puesto que la eliminación del tejido fibrótico es un proceso lento que puede durar años. Cuando se comparan los resultados de estos datos a lo largo del tiempo se confirma que la regresión de la fibrosis aumenta con el tiempo tras la toma de biopsias después de finalizar el tratamiento. Con mejorías del 29%, 44%, 59% y 82% en biopsias tomadas tras una media de 1,6 años, 2,5 años, 3,7 años y 5,2 años respectivamente en comparación con la biopsias pretratamiento¹⁶ (Tabla 2). El beneficio histológico es significativamente mayor cuando se administra tratamiento combinado (interferón-ribavirina) frente a la administración de interferón en monoterapia²⁴.

La posibilidad de regresión de la cirrosis hepática ha sido y es motivo de debate en la actualidad. La base científica para la regresión de la cirrosis puede justificarse por la biología de la respuesta hepática a la cicatrización de heridas. La fibrosis representa un equilibrio entre la matriz extracelular hepática (formación de cicatriz) y degradación de matriz patológica, en los

Tabla 2. Cambios en la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica y RVS.

Autor	Nº casos	Mejora (%)	Estable (%)	Empeoramiento (%)	Intervalo biopsias
Shiratori 2000	183	59	40	1	3.7 a
Toccaceli 2003	66	44	56	0	36-73 m
Poynard 2002	1094	25	68	7	2 a
Veldt 2004	286	29	65	5	1.6 a
Maylin 2008	126	55	35	12	1-10 a
George 2009	39	80	16	4	5 a

periodos en que no hay daño hepático se eliminan estos depósitos de fibrosis pero algunos no regresan, especialmente si la matriz de colágeno es muy reticulada o el tejido contiene bandas gruesas de colágeno. Esto podría explicar por qué no sería reversible la cirrosis en algunos pacientes²⁵. Debemos tener en cuenta que la regresión de la cirrosis es un diagnóstico histológico basado en la toma de biopsias hepáticas desde un estadio cirrótico a uno no-cirrótico, por lo que la presencia o ausencia de cirrosis determinada por una única muestra puede no ser fiable, incluida la posibilidad de errores de muestreo debido a que la distribución de la fibrosis es heterogénea y a la variabilidad interobservador. Además la regresión de la fibrosis no tiene por que asociar regresión de otras alteraciones presentes en el hígado cirrótico, como la distorsión de la arquitectura y la alteración en la vascularización hepática, que podrían no ser valoradas con exactitud con las pequeñas agujas de biopsia²⁶.

Sin embargo varios estudios, incluyendo un metaanálisis, en los que se comparan biopsias hepáticas antes y después del tratamiento antiviral demuestran que la regresión de la cirrosis puede ocurrir en algunos cirróticos^{22, 27}, siendo la regresión a estadios de fibrosis F3 lo más frecuente mientras que la regresión a estadios menores de fibrosis es más rara^{11, 28, 29} (Tabla 3). Destacar que estos estudios utilizan distintos intervalos de tiempo entre la finalización del tratamiento y la toma de la segunda biopsia, que suele ser corto, por tanto es posible que esta regresión de la cirrosis pueda ir aumentando progresivamente con el tiempo y mejorando las tasas de reversibilidad en pacientes con RVS. En varios estudios se ha observado como la regresión de la cirrosis se relaciona estrechamente con la RVS y parece que esto es más frecuente en pacientes más jóvenes, lo que sugiere que estadios más precoces

de cirrosis tienen mayor posibilidad de regresar que cirrosis de mayor tiempo de evolución y por tanto más establecida^{24, 27}.

Eventos clínicos

Los pacientes con hepatitis crónica C se mantienen asintomáticos o con mínimos síntomas, como fatiga y debilidad, hasta estadios avanzados de la enfermedad. Sin embargo estudios utilizando cuestionarios validados, demuestran que los pacientes con hepatitis C crónica tienen peores resultados en los cuestionarios de calidad de vida, tanto en las puntuaciones físicas, sexuales como mentales. Estos resultados son peores en cirróticos y aquellos con hepatitis crónica C en estadio no cirrótico frente a los que alcanzan RVS y son independientes del valor de la ALT siendo el único determinante del resultado el estadio de la hepatitis crónica³⁰.

Más importante es la mejoría clínica que se asocia a la RVS en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada, principalmente cuando la respuesta al tratamiento se asocia de una regresión de la cirrosis hepática^{31, 32}. En estudios que realizan seguimiento a largo plazo (entre 2 y 8 años de media) se ha demostrado una reducción significativa en la aparición de eventos clínicos (Tabla 4) como son el desarrollo de ascitis, hemorragia por varices esofágicas, ictericia y encefalopatía hepática en el grupo que alcanza RVS frente a aquellos que no responden al tratamiento, aunque en una serie 192 pacientes con RVS (con fibrosis avanzada o cirrosis), 4 desarrollan un episodio de descompensación tras un seguimiento medio de 8 años³¹ y en otra de 156 cirróticos con RVS, 6 de ellos desarrollan un episodio de descompensación tras un seguimiento medio de tres años, este último grupo incluyó todos los pacientes con cirrosis y con peor Child-Pugh³³. Deuffic-

Tabla 3. Regresión de la cirrosis hepática (mediante biopsia hepática) en pacientes con RVS.

	Nº F4 basal	Regresión de la fibrosis hepática n (%)				Intervalo entre biopsias
		F3	F2	F1	F0	
Shiratori 2000	24	4 (16)	7 (29)	0		3,7 a
Poynard 2002	153	23 (15)	26 (17)	23 (15)	3 (2)	2 a
Camma 2004	198	48 (24)	-	19 (10)	0	24 m
Pol 2004	64	-	5 (8)	-	-	4,6 a
Mallet 2008	96	9 (10)	10 (10)	7 (7)	1 (1)	17 m
Maylin 2008	14	6 (43)	2 (14)	1 (7)	0	1-10 a

Tabla 4. Resultados clínicos en pacientes cirróticos según la respuesta al tratamiento.

Autor	Nº casos	Seguimiento (años)	Respuesta Viroológica Sostenida			No Respondedores		
			Descompensación	CHC	Éxito CH	Descompensación	CHC	Éxito CH
Shiratori 2000	142/337	2	0	3	1	42	32	34
Toccaceli 2003	124/759	8	0	7	2	107	122	83
Poynard 2002	156/352	3	6	5	2	72	26	27
Veldt 2004	192/338	8	4	7	3	111	76	103

Burban y cols. han creado un modelo para predecir la reducción en la incidencia de cirrosis por VHC y su mortalidad en varios países europeos teniendo en cuenta el impacto del tratamiento antiviral, tanto el tratamiento combinado como la triple terapia, hasta el año 2021. Desde 2002 al 2011 estiman una reducción de la incidencia acumulada de cirrosis del 7,1% y de la mortalidad del 3,4% con terapia combinada. Tras la introducción de la triple terapia se estima una mayor reducción, dado que las tasas de RVS son mayores, en la cirrosis del 17,7% y en la mortalidad del 9,7% desde el 2012 al 2021³⁴.

El riesgo de desarrollar CHC disminuye, sin embargo no desaparece a pesar de negativizar la viremia, tras periodos variables de tiempo de seguimiento y parece que el riesgo es menor cuanto mayor tiempo de evolución tras alcanzar la RVS, variando la probabilidad de desarrollarlo según la serie^{20, 32, 35}. Shiratori y cols. observaron en cirróticos tratados con interferón en monoterapia tras un seguimiento medio de 8 años, una incidencia anual de desarrollo de CHC del 2,5% en los que alcanzaron RVS frente al 5% en el grupo NR³⁵. Estos datos coinciden con los procedentes de otro metaanálisis reciente, donde los pacientes cirróticos con RVS tenían una reducción del riesgo de CHC en comparación con los no respondedores (RR 0,35, IC 95%, 0,26; 0,46)³⁶. Por lo que estos resultados subrayan que el riesgo de desarrollar CHC persiste y es necesario continuar el despistaje periódico con pruebas de imagen y alfafetoproteína en pacientes cirróticos incluso tras alcanzar RVS.

Cuando se analiza la supervivencia a largo plazo, en pacientes con infección crónica por VHC, en un metaanálisis europeo tras 5 años de seguimiento, los datos son comparables entre pacientes con RVS y la población general. Esto también ocurre en aquellos con aclaramiento espontáneo de la hepatitis C. Destacar que este estudio solo incluyó 15 pacientes cirróticos de un total de 286³⁷. Estudios realizados con pacientes en estadio cirrótico comparando los respondedores frente a no respondedores al tratamiento combinado obtienen una reducción significativa de la mortalidad de causa hepática. Van der Meer y cols además encuentran una reducción significativa no solo de la mortalidad de causa hepática, sino de la mortalidad por otras causas en pacientes con fibrosis avanzada y RVS frente a no respondedores, obteniendo una reducción del riesgo de 0,26 (HR 0,26, 95% IC, 0.14-0.49, $p < .001$) de la mortalidad por otras causas y del 0,06 (HR, 0,06, 95% CI, 0.02-0.19; $P < .001$) de la mortalidad de causa hepática en RVS²⁰. Con la introducción de la triple terapia se estima una reducción más significativa de estas tasas de mortalidad asociadas a una mayor tasa de RVS³⁴.

Conclusiones

En la infección crónica por VHC, la RVS inducida tras el tratamiento antiviral es duradera en la gran mayoría de los pacientes. La RVS es un marcador de erradicación viral, puesto que la evidencia de residuos virales no ha demostrado tener significación clínica. Los beneficios a largo plazo del tratamiento antiviral incluyen una mejoría en la histología hepática, con una reducción importante de la necroinflamación así como de la fibrosis aunque más lenta pero progresiva, con reversión incluso de la cirrosis en algunos casos. Mejora la calidad de vida en pacientes con fibrosis avanzada y cirróticos en los que además reduce la incidencia de descompensaciones clínicas, de CHC y mejora de la supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009 Jan;29 Suppl 1:74-81.
2. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):418-31.
3. Feld JJ, Liang TJ. Hepatitis C -- identifying patients with progressive liver injury. *Hepatology.* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S194-206.
4. Seeff, L.B. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int.*, 2009, 29 Suppl 1, 89-99.
5. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harritshoj LH, Riisom K, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: A nationwide cohort study. *J Hepatol.* 2010 Jul;53(1):36-42.
6. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study. *J Infect Dis.* 2012 Aug 15;206(4):469-77.
7. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, 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 Mar 2;140(5):346-55.

8. Rosen HR. Clinical practice. chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2429-38.
9. McHutchison JG, Poynard T, Esteban-Mur R, Davis GL, Goodman ZD, Harvey J, et al. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):688-93.
10. Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Lopez-Alcorocho JM, Pardo M, Bartolome J, Carreno V. Hepatitis C virus replicates in the liver of patients who have a sustained response to antiviral treatment. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 15;43(10):1277-83.
11. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, Boyer N, Ripault MP, Cazals-Hatem D, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008 Sep;135(3):821-9.
12. MacParland SA, Pham TN, Guy CS, Michalak TI. Hepatitis C virus persisting after clinically apparent sustained virological response to antiviral therapy retains infectivity in vitro. *Hepatology*. 2009 May;49(5):1431-41.
13. Welker MW, Zeuzem S. Occult hepatitis C: How convincing are the current data? *Hepatology*. 2009 Feb;49(2):665-75.
14. Vento S, Concia E, Ferraro T. Lack of sustained efficacy of interferon in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1996 May 30;334(22):1479-80.
15. Pham TN, MacParland SA, Mulrooney PM, Cooksley H, Naoumov NV, Michalak TI. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C. *J Virol*. 2004 Jun;78(11):5867-74.
16. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):729-38.
17. Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep 14;12(34):5532-5.
18. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):833-44.
19. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P, Hoofnagle JH. 10-year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1998 Oct;28(4):1121-7.
20. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26;308(24):2584-93.
21. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med*. 1997 Nov 15;127(10):875-81.
22. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 4;132(7):517-24.
23. Taccaceli F, Laghi V, Capurso L, Koch M, Sereno S, Scuderi M, et al. Long-term liver histology improvement in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon. *J Viral Hepat*. 2003 Mar;10(2):126-33.
24. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002 May;122(5):1303-13.
25. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: A cure and so much more. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 1;52(7):889-900.
26. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: A duel between dogma and myth. *J Hepatol*. 2004 May;40(5):860-7.
27. Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. *Hepatology*. 2004 Feb;39(2):333-42.
28. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief communication: The relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2008 Sep 16;149(6):399-403.
29. Pol S, Carnot F, Nalpas B, Lagneau JL, Fontaine H, Serpaggi J, et al. Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hum Pathol*. 2004 Jan;35(1):107-12.
30. Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):420-31.
31. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 20;147(10):677-84.
32. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegno L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):579-87.
33. Fernandez-Rodriguez CM, Alonso S, Martinez SM, Fornis X, Sanchez-Tapias JM, Rincon D, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: Outcomes and factors predicting response. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2164,72; quiz 2173.
34. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Mühlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):974-85.
35. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: Association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 18;142(2):105-14.

36. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo YF, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;8(2):192-9.

37. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Camma C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut*. 2004 Oct;53(10):1504-8.