

Historia natural de la infección por virus C

M.A. Serra

Servicio de Hepatología. Hospital Clínico Universitario. Facultad de Medicina. Valencia. España.

INTRODUCCIÓN

Conocer la historia natural de una enfermedad es un elemento fundamental para establecer el pronóstico de la misma y valorar alternativas para un uso racional de los medios de tratamiento.

La historia natural de una enfermedad se establece a partir de estudios prospectivos, retrospectivos y retrospectivos/prospectivos que aplicados a la infección por virus C plantean varios problemas, como son la larga evolución de la enfermedad y el carácter asintomático de la misma durante muchos años de su evolución. Por todo lo anterior los resultados sobre la historia natural de la enfermedad siguen planteando algunas dudas, aunque cada día se conocen más factores determinantes de la evolución de la enfermedad, cuya influencia por otra parte en el curso de la misma no siempre es constante a lo largo de los años.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN AGUDA POR VIRUS C

Dado que no existe un marcador de sensibilidad y especificidad alta para establecer un diagnóstico de certeza de la infección aguda por virus C la identificación de estos casos no es siempre fácil, y por tanto establecer de forma prospectiva o retrospectiva la evolución plantea a veces dudas razonables.

La revisión más completa publicada¹ demuestra, según estudios sobre hepatitis postransfusionales y esporádicos de tipo longitudinal, que la proporción de sujetos que normalizan las transaminasas y negativizan a los 6 meses el ARN-VHC después del episodio agudo oscila entre 0 y 80% con una media de 26% y con unos límites de confianza al 95% de la media entre 22% y 29%. De todos los estudios recogidos que comprenden 675 enfermos se demuestra que los factores predictivos de buena evolución son el sexo femenino –casi duplica el número de casos curados– y la existencia de clínica de hepatitis aguda,

mientras no son determinantes de una mejor o peor evolución la edad en que se infecta el enfermo, ni el genotipo ni la zona geográfica donde se realiza el estudio. De cualquier forma estas cifras representan posiblemente la estimación más desfavorable de la posible evolución de la infección aguda ya que se han descartado los enfermos que son capaces de aclarar rápidamente el virus y no dan lugar a positividades del ARN-VHC y tal vez incluso aparición de anticuerpos para ser diagnosticados por seroconversión. De cualquier forma la influencia de estos casos en determinar un incremento de una evolución más favorable es difícil de establecer.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS C

El conocimiento actual de la progresión de la hepatitis crónica por virus C está basado en estudios prospectivos, retrospectivos y transversales cada uno de los cuales está condicionado por factores que hacen difícil establecer una evidencia absoluta en la historia natural de la enfermedad.

Riesgo vital de la infección crónica por virus C

La primera aproximación al problema es establecer si la infección crónica por virus C determina un riesgo vital en comparación con grupos control que no fueron infectados. En este sentido los datos que poseemos en la actualidad proceden de series con carácter prospectivo, pero que difieren en dos factores determinantes, la edad de la infección y el número de mujeres en cada grupo. De cualquier forma los estudios obtenidos sobre series homogéneas muestran en 2 de ellas^{2,3} que no existen importantes diferencias en cuanto a mortalidad entre sujetos infectados y no infectados y en el otro estudio las diferencias son mínimas⁴, si bien en todas las series se demuestra que la infección crónica por virus C conlleva constantemente un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad hepática. La influencia en la mortalidad se hace mucho menos evidente si se consideran series de mujeres jóvenes infectadas^{4,5}, aunque no existan grupos control de referencia. Así

Correspondencia: Dr. M.A. Serra.
El Bachiller, 14-16.
46010 Valencia. España.

TABLA 1. Porcentaje de cirrosis en relación con el tipo de estudio realizado

Estudio	% casos con cirrosis a los 20 años de infección	Categorías estandarizadas		
		Media edad infección 25 años	10% > 30-50 g alcohol/día	60% elevación GPT
Unidades hepatología	21,5% (7,5-25,6)	23,7%	24,3%	15,8%
Posttransfusional	23,8% (11,0-36,6)	11,8%		
Donantes de sangre	4,1% (0,0-8,3)	7,4%	2,6%	3,7%
Comunitarios	6,4% (3,5-9,4)	5,8%	6,5%	5,2%

Modificado de Freeman⁷.

pues se puede concluir que, si bien la infección crónica por virus C no conlleva globalmente una mayor mortalidad global, 5% a los 20 años de evolución⁶, con respecto a grupos similares no infectados, determina mayor riesgo de morir por enfermedad hepática (nivel de evidencia II A).

Riesgo de desarrollo de cirrosis hepática en la infección crónica por virus C

El segundo aspecto de la historia natural es establecer cuántos enfermos con hepatitis crónica desarrollan cirrosis hepática, la forma sintomática de la enfermedad hepática crónica que conlleva una pérdida de calidad de vida y un coste sanitario importante independientemente de la mortalidad. De los estudios publicados, se observa que la proporción de enfermos con hepatitis crónica que desarrollan cirrosis hepática es extraordinariamente variable según se consideren estudios obtenidos a través de unidades de hepatología, posttransfusionales, donantes de sangre o casos adquiridos en la comunidad⁷, si bien los diferentes grupos varían en tiempo en que se desarrolló la infección, consumo de alcohol y porcentaje de enfermos con transaminasas elevadas, que son factores, como veremos más adelante, que determinan una mayor progresión de la enfermedad (tabla 1). Estas importantes variaciones están condicionadas también por el carácter prospectivo o retrospectivo de los estudios y por no poder cumplir todos los parámetros de un estudio ideal que debería ser prospectivo, completo y con tiempo de estudio muy prolongado, al menos superior a 20 años, y partir de una fuente de infección perfectamente identificada en el tiempo. De cualquier forma, globalmente se admite que la proporción de sujetos que desarrollan cirrosis entre los infectados de forma crónica por virus C ha quedado establecida en un 15% a los 20 años⁶ (nivel de evidencia II B).

Asumida esta proporción global, sin embargo se observan diferencias individuales, que son muy importantes para establecer el pronóstico en cada caso concreto y poder considerar opciones terapéuticas con costes y riesgos. Así, actualmente se sabe que existen un 33% de enfermos que desarrollan cirrosis en menos de 20 años (actividad fibrótica rápida), mientras que otro 31% de los enfermos necesitarán 50 años o más años en desarrollar la misma lesión (actividad fibrótica lenta). Con esta enorme variabilidad, el identificar en un caso concreto o en un grupo que factores individuales determinan una evolución más o

menos rápida hacia la cirrosis es extraordinariamente importante.

Estimación de la historia natural de la infección crónica por virus C

Para establecer la historia natural de una infección crónica por virus C se utilizan una serie de parámetros que tratan de establecer el momento evolutivo de la enfermedad y la progresión de la misma a partir de ese momento.

Lesión histológica como parámetro evolutivo de la infección crónica por virus C

Los primeros elementos que nos pueden orientar para establecer el momento evolutivo de la infección crónica por virus C son los hallazgos en la biopsia hepática que nos informa en la muestra histológica del estadio o grado de fibrosis (espacio recorrido por el enfermo desde un hígado normal hasta la cirrosis establecida) y el grado de actividad necrótica inflamatoria (la velocidad a la que está progresando la lesión). Teóricamente con estos dos parámetros sería muy fácil establecer el tiempo que tardará el enfermo en desarrollar una cirrosis, si no existieran importantes determinantes. El primero de ellos se refiere a la representatividad relativa del grado de fibrosis obtenido en la biopsia en relación con la fibrosis global del hígado. El segundo de los determinantes es que la cuantificación de la fibrosis es una variable discreta y no continua. El último factor es considerar que la fibrosis no progresa de forma lineal en todos los enfermos. Con respecto al primer aspecto es una cuestión sin solución y, de momento, hasta que se desarrollen parámetros biológicos o de diagnóstico de imagen que expresen el grado de fibrosis total hepática, la cuestión no estará resuelta. El segundo aspecto se basa en el hecho incuestionable de que la medición de la fibrosis con los métodos actuales no es una variable continua sino discreta y, aun tomando dos biopsias seriadas con un intervalo de tiempo grande, como situación más favorable para establecer el pronóstico –un método directo–, hay que asumir, lo cual habitualmente no es cierto, que el estadio observado de fibrosis se acaba de alcanzar en el momento de la realización de la biopsia y no lleva varios años de evolución, con lo que la estimación de la progresión de la fibrosis por unidad de tiempo con este método está lejos de ser exacta. Esta estimación del grado de progresión de la fibrosis conlleva

TABLA 2. Cálculo de progresión de la fibrosis según el grado de fibrosis previo en dos estudios con diferentes factores pronósticos evolutivos (Yi)⁹

Estudio	% casos biopsia final	Progresión	Unidades al año
Kenny-Walsh ⁵			
376 casos	F0: 48,8%	F0-F1	0,042
100% mujeres	F1: 34,2%	F1-F2	0,045
Duración infección 17 años	F2: 9,9%	F2-F3	0,097
Etilismo: 5%	F3: 5,2%	F3-F4	0,070
Edad media: 45 años	F4: 1,9%		
Poynard ⁸			
2.313 enfermos	F0: 15,6%	F0-F1	0,169
42% mujeres	F1: 38,8%	F1-F2	0,118
Edad media 43 años	F2: 19,0%	F2-F3	0,225
Duración infección 12 años	F3: 14,1%	F3-F4	0,207
Etilismo: 10,6%	F4: 12,5%		

muchos más errores si establece por un método indirecto en que sólo existe una biopsia como referencia y se establece como inicio del proceso la fecha de la transfusión o el comienzo de la drogadicción por vía intravenosa. Así pues, cuantificar el tiempo que va a transcurrir hasta desarrollar una cirrosis, por métodos directos y más aun por indirectos, conlleva muchas indeterminaciones y sólo puede hacerse de forma aproximada ante un caso individual. De cualquier forma, a pesar de las incertidumbres anteriores, se estima por los estudios realizados con series amplias⁸ que la progresión de fibrosis global es 0,133 unidades/año (0,125-0,143) (nivel de evidencia III B), si bien, como señala el autor, existen importantes diferencias individuales. Por último, es necesario añadir otro factor de incertidumbre en la valoración de la historia natural de la enfermedad en relación con el grado de fibrosis por unidad de tiempo y es que la progresión de ésta no es un hecho constante y varía dependiendo de la población estudiada, pero sobre todo del grado de fibrosis inicial independientemente de otros factores⁹ (tabla 2).

El valor de la actividad necrótica inflamatoria para establecer la historia natural de hepatitis crónica por virus C parece escasa ya que los diferentes estudios lo demuestran^{9,10}, posiblemente porque es un fenómeno variable en el tiempo y no siempre es progresivo y, por tanto, el hallazgo en un momento determinado en la biopsia informa escasamente de la futura progresión de la enfermedad.

Factores que influyen en la progresión de la fibrosis hepática en la infección crónica por virus C

Establecido que el grado de fibrosis inicial es un factor determinante de la progresión de la enfermedad, se han tratado de identificar una serie de factores que condicionan una mayor velocidad en desarrollo de la fibrosis y, por tanto, un menor tiempo en desarrollar una cirrosis con la consiguiente pérdida de calidad de vida y posibilidad de morir de la enfermedad hepática determinada por el virus C. Dichos factores pueden ser propios del huésped o del propio virus.

Factores del huésped

Factores generales del huésped

Edad en que se adquiere la infección

Desde los primeros trabajos publicados se observó que la edad en que se adquiere la infección es un factor determinante de la evolución de la fibrosis^{8,11}, demostrándose que a menor edad en la adquisición de la infección mejor evolución de la fibrosis. El porqué de esta influencia obedece a varias razones, pero posiblemente son los factores inmunológicos y la pérdida de resistencia con la edad de las células hepáticas las más importantes. Esta gran influencia de la edad en que se adquiere la infección ha sido recientemente minimizada¹², por lo que esta influencia debería ser validada con estudios de cohortes (nivel evidencia III B).

Sexo del enfermo

Todas las revisiones^{13,14} realizadas sobre la historia natural de la enfermedad demuestran que en los hombres la enfermedad progresa más rápidamente que en las mujeres, invocándose el papel protector de los estrógenos en desarrollo de fibrosis. Dicha influencia del género también ha sido minimizada recientemente junto con la de la edad¹² (nivel de evidencia III B).

Alcohol, tabaco y cannabis

La influencia del alcohol en la progresión de la enfermedad hepática por virus C es una cuestión totalmente asentada^{13,14}, aunque es cuestionable qué cantidad de alcohol diaria constituye un riesgo de progresión de la enfermedad, pero parece que ingestas superiores a 50 g/día ejercen un efecto sinérgico con la lesión producida por el virus C de la hepatitis (nivel de evidencia III B).

La influencia del tabaco y cannabis en sentido negativo también ha sido postulada y, aunque su influencia es menor que la del alcohol, se ha sugerido que fumar más de 15 cigarrillos al día y fumar cannabis supone un riesgo de progresión¹³ (nivel de evidencia III C).

Factores de inmunosupresión

Coinfección por HIV

La infección por HIV, que coincide en muchos casos, sobre todo en población drogadicta o transfundida, acelera de forma incuestionable la progresión de la enfermedad¹⁵, duplicando la progresión de la fibrosis e incrementando en 6 veces el riesgo de descompensación de la enfermedad (nivel de evidencia II B). Este efecto se hace mucho más evidente en enfermos con menos de 200 linfocitos CD4+ por mm³ y sobre todo si se adquiere con mayor edad la infección y si se consume alcohol. La influencia del tratamiento HAART puede ser negativa, por su posible hepatotoxicidad, aunque recientemente se ha observado que los pacientes que responden al tratamiento antirretroviral tienen una evolución superponible a los enfermos con hepatitis C mono infectados¹⁶.

Inmunosupresión farmacológica

La evolución de la infección por virus C en los enfermos sometidos a inmunosupresión, fundamentalmente trasplantados de órganos, muestra una evolución más agresiva y esto se hace todavía más evidente en los enfermos trasplantados hepáticos, donde también influye la edad del donante del hígado.

Factores metabólicos

Esteatosis hepática

La esteatosis en el hígado se ha relacionado de una forma directa con el virus C en los casos infectados por genotipo 3, pero en los casos no infectados por esta variedad del virus se relaciona con factores determinantes de la esteatohepatitis no alcohólica, como son el sobrepeso y la resistencia a la insulina fundamentalmente. La influencia de esta esteatosis sobre la evolución de la enfermedad hepática por virus C parece ser negativa¹³ y, de hecho, pueden compartir mecanismos fibrogénicos. El grado de influencia de este factor es cuestionado por otros¹⁴ ya que faltan estudios de cohortes y no se ha demostrado un efecto positivo cuando se corrige esta lesión hepática (nivel de evidencia III B).

Sobrecarga férrica

La existencia de estudios aislados sobre la influencia negativa de la sobrecarga férrica adquirida o genética en la lesión producida por el virus C ha permitido establecer la hipótesis de si esta sobrecarga del metal explicaría la diferente progresión de la enfermedad. Sin embargo, ni los marcadores genéticos de hemocromatosis, que muestran resultados discordantes, ni el efecto terapéutico de flebotomía han demostrado una evidencia suficiente que explique la diferente evolución de los enfermos con sobrecarga racial de hierro (nivel de evidencia III C).

Factores específicos hepáticos

Transaminasas

La elevación de transaminasas es un parámetro indicativo de la actividad necrótica inflamatoria del hígado, pero no guarda una relación directa con el grado de la lesión y está influenciada por otros factores, como obesidad, resistencia a la insulina y esteatosis asociada, que no se relacionan con la necrosis de las células hepáticas. En relación con las cifras de transaminasas existen dos aspectos a considerar en la historia natural. El primero es si los enfermos con cifras constantemente muy altas de transaminasas tienen una progresión más rápida de la enfermedad. En este aspecto, aunque no existen estudios controlados, existe la impresión de que aquellos enfermos con cifras constantemente elevadas y de forma importante tienen una más rápida progresión de la enfermedad (nivel de evidencia III B). La segunda cuestión es si los enfermos con cifras constantemente normales de transaminasas tienen una evolución de la fibrosis estable o mínima. En la actualidad se sabe¹⁷, según estudios de seguimiento,

que, entre un 12 a 21% de estos enfermos con ARN-VHC positivo e inicialmente transaminasas normales, tienen elevaciones puntuales posteriormente. Además, los diversos estudios de seguimiento muestran resultados variados con respecto a la progresión. Así, mientras para algunos la progresión es nula, otros encuentran un aumento de la fibrosis en un 20% de los casos¹⁷. Por todo lo anterior se ha tratado de establecer una posibilidad de progresión en razón del grado de fibrosis encontrado en la biopsia basal, y se piensa que el porcentaje de desarrollo de cirrosis es de un 15% a los 30 años, cuando en la biopsia inicial los enfermos no presentan fibrosis frente a 51% a los 20 años cuando la fibrosis inicial es estadio uno¹⁸ (nivel de evidencia III B). Así pues, se puede concluir que el nivel de elevación de las transaminasas es un indicativo indirecto de la progresión de la enfermedad, pero sin poder establecer una relación directa absoluta.

Confección por otros virus de la hepatitis

La confección por otro virus de la hepatitis normalmente condiciona una baja replicación en uno o en ambos por interferencia, lo cual hace excepcional encontrar valores altos de actividad en estos enfermos. Así, no es sorprendente que la confección por virus B, virus G o virus TT no haya demostrado una mayor progresión de la enfermedad. Con respecto al virus A, aunque inicialmente se había descrito un riesgo de forma fulminante de hepatitis A en enfermos infectados por virus C, subsiguientes estudios no han confirmado el riesgo de esta evolución.

Factores genéticos

Factores raciales

Desde los primeros estudios sobre la historia natural de la infección crónica por virus C se ha demostrado que los enfermos afroamericanos tienen una evolución más rápida que los caucásicos, pero éstos no muestran importantes diferencias con los latinos (nivel de evidencia IV C).

Polimorfismos genéticos

Los diferentes estudios publicados no han conseguido demostrar una asociación entre determinados polimorfismos y una progresión más acusada de la fibrosis¹³ (nivel de evidencia V C).

HLA

A pesar de la relación entre los polimorfismos de HLA y la actividad inmunológica no se ha encontrado una relación directa entre los polimorfismos de HLA y en el último estudio publicado¹⁹, con una serie amplia se ha concluido que los polimorfismos del HLA tienen una influencia mínima en la progresión de la enfermedad (nivel de evidencia V C).

Polimorfismos en citoquinas

Se han estudiado numerosos factores genéticos en la actividad de las citoquinas mostrando que su influen-

TABLA 3. Factores determinantes de la evolución de una hepatitis crónica por virus C

Efecto positivo en evolución		Efecto dudoso en evolución	Sin efecto en evolución
	Peso		
Fibrosis mínima o nula	++++	Sobrecarga de hierro	Carga viral
Infectado antes de 40 años	+++	Tabaco	Genotipo
Mujer	+++	Cannabis	Modo de infección
No ingesta alcohol	+++		
No cofactores (HIV, fármacos)	++		
Transaminasas normales	+		
Actividad necrótica-inflamatoria mínima	+		
Obesidad/diabetes	+		

cia en la progresión de la lesión es mínima y en absoluto determinante y sólo se demuestra una tendencia de ciertos polimorfismos con formas más avanzadas de la enfermedad (nivel de evidencia V C).

Factores virales

Aunque es un hecho establecido que la lesión es mediada fundamentalmente por factores del huésped, es evidente que la ausencia de replicación viral es un factor determinante de la progresión ya que ciertas proteínas virales condicionan efecto sobre la apoptosis celular, factores de estrés oxidativo y estimulación de la fibrogénesis¹³. Analicemos ahora si el grado de replicación y el genotipo determinan diferente evolución.

Genotipo viral

En la actualidad existen numerosos estudios que ponen de manifiesto la nula influencia del genotipo viral en la evolución de la enfermedad, salvo en el factor de respuesta al tratamiento (nivel de evidencia II B).

Carga viral

En la mayoría de los estudios publicados no se ha demostrado que existe una relación entre la actividad viral –variable a lo largo de la evolución– y el grado de progresión de la enfermedad. En los estudios que han mostrado alguna influencia, parece que el factor más determinante es la inmunosupresión que determina secundariamente una alta carga viral que la actividad viral en sí misma (nivel de evidencia II B) (tabla 3).

HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS HEPÁTICA POR VIRUS C

Una vez que el enfermo con infección crónica por virus C desarrolla una cirrosis, su pronóstico vital se ve disminuido en razón fundamentalmente del grado de insuficiencia hepática y la edad. Así, mientras la supervivencia en los enfermos diagnosticados en fase compensada es de aproximadamente un 80% a los 10 años, esta supervivencia disminuye a un 50% a los 5 años cuando el enfermo está descompensado²⁰. La incidencia anual de descompensación en los enfermos compensados es entre 4-5% anual. En cuando al tipo de descompensación inicial más frecuente es la ascitis, seguida de hemorragia digestiva alta

secundaria a la hipertensión portal. La supervivencia está determinada por la edad y el grado de Child-Pugh y existen datos que sugieren que los enfermos en los que se logra una respuesta completa con tratamiento antiviral muestran tanto una clara mejor supervivencia y como una menor morbilidad (nivel II B).

PROCESOS TUMORALES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS C

Desarrollo del hepatocarcinoma

En la actualidad uno de los riesgos evolutivos de la infección crónica por virus C es el desarrollo de un hepatocarcinoma, que se produce siempre a partir de una lesión cirrótica, ya que, a diferencia del virus B, hasta la fecha no se ha demostrado un factor oncológico directo con evidencia. El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en los enfermos con cirrosis hepática por virus C está cuantificado entre 1-4% anual. Este riesgo parece condicionado a la persistencia de la supresión de la actividad viral, ya que su supresión determina una significativa menor incidencia de hepatocarcinoma (nivel de evidencia III B). En la actualidad existen datos preliminares que parecen demostrar que el tratamiento antifibrótico con interferón, aunque puede ser capaz de modificar la historia natural de la cirrosis, no determina cambios significativos en la incidencia del hepatocarcinoma.

Desarrollo de linfomas

La infección crónica por virus C lleva consigo un estímulo mantenido del sistema inmunitario que conlleva un cierto riesgo superior respecto a la población no infectada de desarrollo de linfomas no hodgkinianos en relación con la persistencia del estado replicativo²¹. De hecho, se han comunicado casos aislados de remisión de linfomas con tratamiento antiviral (nivel de evidencia III B).

PATOLOGÍA EXTRAHEPÁTICA DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS C

A lo largo de la evolución y posiblemente secundariamente a una hiperestimulación del sistema inmunológico,

los enfermos con infección crónica por virus C desarrollan patologías extrahepáticas²², fundamentalmente dos: crioglobulinemia frecuente como hallazgo serológico, pero con manifestaciones clínicas renales y de vasculitis en muy pocos casos, y glomerulonefritis membrana proliferativa generalmente con escasa repercusión clínica.

CONCLUSIONES

Establecer el pronóstico individual de enfermo con hepatitis crónica por virus C es extraordinariamente difícil ya que, aun existiendo información histológica, la evolución de un caso concreto está condicionada por muchas variables que son capaces de modificar la progresión de la enfermedad. De cualquier forma, cuanta más información se posee más ajustada es la predicción, sin olvidar que el tratamiento y la modificación de factores de progresión son capaces de mejorar considerablemente el pronóstico de la enfermedad⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *Journal Viral Hepatitis*. 2006;13:34-41.
- Seef LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CMB, Buskell ZJ, et al. Long term mortality and morbidity of transfusion associated non A non B and type C hepatitis. A national Heart, Lung and Blood Institute Collaborative study. *Hepatology*. 2001;33:455-63.
- Kamitsukasa H, Harada H, Tanaka H, Yagura M, Tokita H, Ohbayashi A. Late related mortality from complications of transfusion – Acquired hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:819-25.
- Alter HJ. HCV natural history: the retrospective and prospective in perspective. *J Hepatol*. 2005;43:550-2.
- Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immunoglobulin Irish hepatology research group. *N Eng J Med*. 1999;340:1128-233.
- Wiese M, Grungriff K, Guthoff W, Lafrenz M, Oesen U, Porst H; East German Hepatitis C Study Group. Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in a Germany – a 25-year multicenter study. *J Hepatol*. 2005;43:590-8.
- Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001;34:809-16.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the Obsvirc, Metavir, Clinvir and Dosvirc Groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349:825-32.
- Yi Q, Wang PP, Krahn M. Improving the accuracy of long term prognostic estimates in hepatitis C infection. *Journal Viral Hepatitis*. 2004;11:166-74.
- Niederer C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large prospective cohort study. *Hepatology*. 1998;28:1687-95.
- Wright M, Goldin R, Fabre A, Lloyd J, Thomas H, Trepo C, et al, on behalf of the HENCORE Collaboration. Measurement and determinant of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study. *Gut*. 2003;52:574-9.
- Kim WR, Poterucha JJ, Benson JT, Thernau TM. The impact of competing risks on the observed rate of chronic hepatitis C progression. *Gastroenterology*. 2004;127:749-55.
- Feld JJ, Liang TJ. Hepatitis C – identifying patients with progressive liver injury. *Hepatology*. 2006;43:S194-206.
- Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalhi J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44:S19-24.
- Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol*. 2006;44:S28-34.
- Tural C, Fuster D, Tor J, Ojanguren I, Sirera G, Ballesteros A, et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hepat*. 2003;10:118-25.
- Alberti A. Toward a more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol*. 2005;42:266-74.
- Alberti A, Benvegnu L, Boccato S, Ferrari A, Sebastiani G. Natural history of initially mild chronic hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2004;36:646-54.
- Patel K, Norris S, Lebeck L, Feng A, Clasre M, Pianko S, et al. Hla Class I allelic diversity and progression of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:241-9.
- Planas R, Ballester R, Álvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. 2004;40:823-30.
- Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;125:1723-32.
- Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepato*. 2004;40:341-52.