



## PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

# Impacto del tratamiento antiviral en la historia natural del virus de la hepatitis C



Conrado M. Fernández Rodríguez\* y María Luisa Gutierrez Garcia

Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 21 de marzo de 2014; aceptado el 28 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 24 de julio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Historia natural de la infección por virus de la hepatitis C, Impacto del tratamiento en la historia natural del virus de la hepatitis C

### KEYWORDS

Natural history of hepatitis C virus infection; Impact of treatment on the natural history of hepatitis C virus

**Resumen** La hepatitis C crónica afecta a unos 150 millones personas y provoca el fallecimiento anual de 350.000 pacientes en el mundo. Aunque los datos de la historia natural son incompletos, tras la infección aguda la mayoría de los pacientes desarrollan formas crónicas con estadios variables de fibrosis. En estos pacientes la actividad inflamatoria continuada puede originar fibrosis significativa, cirrosis, descompensación de la hepatopatía o desarrollar hepatocarcinoma. Durante los próximos años se espera que se produzca un incremento significativo de la cirrosis por VHC y sus complicaciones, así como de la incidencia de hepatocarcinoma en nuestro país. En esta revisión se presentan los datos de la historia natural y el impacto que el tratamiento antiviral pudiera tener en los diferentes estadios evolutivos de la enfermedad.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

### Impact of antiviral therapy on the natural history of hepatitis C virus

**Abstract** Chronic hepatitis C virus infection affects around 150 million persons, and 350,000 persons worldwide die of this disease each year. Although the data on its natural history are incomplete, after the acute infection, most patients develop chronic forms of hepatitis C with variable stages of fibrosis. In these patients, continual inflammatory activity can cause significant fibrosis, cirrhosis, decompensation of the liver disease, or hepatocarcinoma. In the next few years, it is expected that hepatitis C virus infection and its complications will significantly increase, as will the incidence of hepatocarcinoma in Spain. This review presents the data on the natural history of hepatitis C virus infection and discusses the potential impact of antiviral therapy on the distinct stages of the disease.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cfernandezrcs@gmail.com](mailto:cfernandezrcs@gmail.com) (C.M. Fernández Rodríguez).

## Introducción

La hepatitis C crónica afecta a unos 150 millones personas y provoca el fallecimiento anual de 350.000 pacientes en el mundo<sup>1</sup>. Aunque los datos de la historia natural son incompletos, tras la infección aguda la mayoría de los pacientes desarrollan formas crónicas con estadios variables de fibrosis. En estos pacientes, la actividad inflamatoria continuada puede originar fibrosis significativa, cirrosis, descompensación de la hepatopatía o hepatocarcinoma. Durante los próximos años se espera que se produzca un incremento significativo de la cirrosis por VHC y sus complicaciones, así como de la incidencia de hepatocarcinoma en nuestro país<sup>2</sup>.

No existen datos recientes de la prevalencia por VHC en España, pero se estima que es del 1,15%<sup>3-8</sup>, aunque es muy baja en la población menor de 20 años y asciende con la edad, lo que indica un efecto de cohorte<sup>3,5,9</sup> (tabla 1). Su incidencia ha disminuido al 1 por 100.000 en países desarrollados<sup>10-12</sup>, y en España la incidencia descendió del 6 al 2,3 por 100.000 en el periodo 1997-2003<sup>13</sup>. Los estudios de historia natural de la enfermedad están limitados por la naturaleza asintomática o paucisintomática del proceso agudo en el 85% de los casos<sup>14</sup>, lo que supone la imposibilidad de incorporar muchos pacientes a los estudios observacionales y de conocer la fecha de la infección y así estimar el tiempo de duración de la infección. Por este motivo, existen pocos estudios prospectivos con seguimiento prolongado sin sesgos<sup>15</sup>. Otros factores de confusión en el estudio de la historia natural incluyen la coinfección VIH y VHB, dado que estos virus comparten mecanismos de transmisión con el VHC, u otros factores como el consumo de alcohol, que tampoco se ha definido con precisión en la mayoría de los estudios. Otras limitaciones en el estudio de la historia natural de la infección crónica por VHC fue la imposibilidad de utilizar técnicas sensibles de detección del VHC, como la PCR en tiempo real y la ausencia de genotipado a principios de los años noventa. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes infectados en Occidente tienen acceso al tratamiento antiviral, lo que por un lado puede prevenir la progresión, pero por otra hace éticamente imposible el estudio longitudinal de la infección por VHC en ausencia de intervención<sup>16</sup>. En esta revisión se abordan aspectos claves de la historia natural de la infección por VHC y factores que modifican esta evolución, y se resume la evidencia disponible sobre el impacto del tratamiento en la historia natural.

## Historia natural de la infección aguda por virus de la hepatitis C y factores que la modifican

Durante la infección aguda por VHC, el ARN-VHC circulante se detecta entre una y 3 semanas después del comienzo de la infección<sup>17</sup>. Inicialmente estos niveles pueden fluctuar y se elevan rápidamente, aunque pueden observarse periodos prolongados en caso de inóculos de carga viral reducida, y por lo tanto la duración de la incubación puede variar según la ruta de transmisión<sup>18</sup>. La ALT sérica se eleva entre 4 y 12 semanas después de la infección<sup>18,19</sup>, frecuentemente más de 10 veces el límite superior de la normalidad junto con elevación variable de la bilirrubina, lo que refleja el daño hepatocelular<sup>20,21</sup>. Las manifestaciones clínicas aparecen entre 2 y 12 semanas después de la infección, aunque

la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos o paucisintomáticos<sup>17</sup>. Cuando aparecen síntomas, son inespecíficos; los más frecuentes son astenia, dolor abdominal, anorexia, febrícula, mialgia o prurito. La mayoría de los pacientes sintomáticos desarrollan ictericia, que es el síntoma más específico del proceso<sup>22,23</sup>. Los anticuerpos VHC aparecen semanas después, pero su aparición pueden retrasarse en presencia de inmunosupresión o coinfección por VIH<sup>23,24</sup>. En definitiva, el carácter inespecífico e infrecuente de los síntomas ha sido un factor limitante en el estudio de la historia natural de la infección por VHC.

La tasa de cronicidad de la hepatitis C aguda oscila entre el 50 y el 90% de los casos<sup>21,24-32</sup>. Se han descrito diversos factores que influyen en la eliminación espontánea del VHC (tabla 2), como el polimorfismo IL28BCC<sup>33-35</sup>; sin embargo, puede existir eliminación diferida del virus hasta 46 semanas después en presencia del haplotipo IL-28BCC<sup>36</sup>. Asimismo, los pacientes que presentan una respuesta potente CD4+ tienen mayores posibilidades de eliminar espontáneamente la infección<sup>37,38</sup>. Los niveles séricos bajos de la proteína inducible por interferón (IP-10), que refleja cuantitativamente los complejos intrahepáticos de replicación del VHC, se han propuesto como factor predictivo del aclaramiento espontáneo del VHC<sup>39</sup>, y su utilización mejora la predicción de la resolución espontánea del VHC del IL28BCC<sup>40</sup>; igualmente, un descenso rápido del ARN-VHC en las primeras 4 semanas es un factor predictivo de eliminación espontánea durante la fase aguda del VHC<sup>41</sup>. Recientemente se ha propuesto una escala con todos estos datos para predecir la probabilidad de aclaramiento espontáneo en la fase aguda, que incluye la presencia de IL28BCC, un pico de bilirrubina igual o superior a 6 mg/dl, descenso del ARN-VHC en las primeras 4 semanas más de 2,5 log, edad inferior a 35 años, niveles del factor de inducción de la proteína 10 (IP-10) superiores a 546 pg/ml y presencia de respuesta CD4+ TH1<sup>42</sup>. La edad de infección superior a 38 años, el sexo masculino y el abuso de alcohol también fueron factores de riesgo de cronicidad<sup>30,31</sup>. La resolución espontánea suele ocurrir en los primeros 3-4 meses de la infección, pero es improbable que se produzca a partir del 6.º mes<sup>30</sup>. Si bien la tasa de cronicidad, basada en estudios longitudinales, oscila entre el 50 y el 90%, la media ponderada es del 26%, con un intervalo de confianza del 22-29%<sup>32</sup>.

## Tratamiento de la hepatitis aguda por virus de la hepatitis C

El tratamiento antiviral es quizá el factor más importante que modifica la historia natural de la hepatitis aguda VHC, induce mayores tasas de resolución de la infección que la eliminación espontánea, y las tasas de RVS oscilan entre el 60 y el 100%<sup>43-48</sup>. Se desconoce aún la eficacia de los antivirales directos solos o en combinación con peginterferón alfa con o sin ribavirina y la duración óptima del tratamiento. Recientemente, el tratamiento durante 12 semanas con 1,5 µg/kg/semana de peginterferón alfa-2b, iniciado a las 12 semanas del comienzo de la infección, consiguió tasas de RVS del 70-72%, resultados similares al tratamiento durante 24 semanas o a la combinación con ribavirina durante 12 semanas<sup>49</sup>.

**Tabla 1** Seroprevalencia en diferentes áreas geográficas de España

Área	Población (n)	Prevalencia (%)	Autores	Año
Cataluña	General (2.154)	2,6	Solà	2002
La Rioja	Urbana (890)	2	Sacristán	1996
Asturias	General (1170)	1,6	Riestra	2001
Murcia	General (2203)	1	García-Fulgueira	1996
Zamora	General (675)	0,7	Chimeno	2001
Valladolid	General (437)	1,1	Lopez Izquierdo	2007

La prevalencia ponderada se ha calculado: Log transformación = ln(seroprevalencia/1-seroprevalencia). Seroprevalencia ponderada = 1,65%; IC 95% = 1,36-1,94%. Si el 70% son positivos para ARN-VHC, la prevalencia global en la población Española será 1,15%; IC 95% 0,91-1,39%.

**Tabla 2** Factores modificadores del curso evolutivo de la hepatitis aguda por VHC

- Género femenino
- IL28BCC
- IP-10 > 540 UI/ml
- Curso clínico sintomático
- Descenso rápido de la viremia en las primera 4 semanas
- Respuesta precoz y potente CD4+
- Coinfección VIH
- Inmunosupresión
- Tratamiento antiviral VHC

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

Se define hepatitis crónica por VHC como la persistencia del ARN-VHC que se prolonga más de 6 meses desde la exposición al virus. La eliminación espontánea en este periodo es muy improbable, y la mayoría de los pacientes derivados a las consultas especializadas se encuentran en este estadio<sup>30</sup>. Suele haber ausencia de manifestaciones clínicas en este estadio, y los pacientes desarrollan grados variables de fibrosis o incluso cirrosis<sup>25</sup>. La manifestación clínica más frecuente en este estadio, en ausencia de manifestaciones extrahepáticas, es la astenia, que ocurre en el 53% de los pacientes, es la que mayor impacto tiene sobre su calidad de vida y es más frecuente en hombres y en estadio de cirrosis<sup>50</sup>. Afortunadamente, la astenia disminuye con la eliminación del virus con tratamiento antiviral<sup>51</sup>. Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes son la crioglobulinemia mixta, trastornos linfoproliferativos como el linfoma de Hodgkin, porfiria hepatocutánea tarda, liquen plano, diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina; estas manifestaciones no solo empeoran el curso clínico e impactan sobre la calidad de vida, sino que también muchas veces limitan las actuales opciones terapéuticas<sup>52</sup>.

En la cohorte REVEAL-C, con un seguimiento de 1.095 pacientes seropositivos para VHC y 18.541 seronegativos, todos ellos seronegativos para VHB, se observó que los pacientes que aclararon espontáneamente la infección tuvieron la misma supervivencia que los pacientes seronegativos, mientras que la mortalidad de los pacientes infectados era significativamente mayor en relación tanto con enfermedades hepáticas como extrahepáticas<sup>53</sup>. En otro estudio de seguimiento de pacientes transfundidos en los años setenta,

los infectados tuvieron significativamente más mortalidad por hepatopatía a los 25 años de seguimiento; sin embargo, la mortalidad por esta causa fue solo del 3% y no se observó mayor mortalidad global en los pacientes infectados por VHC<sup>54</sup>.

En conjunto, la tasa de progresión a cirrosis es muy variable y oscila a los 20-30 años entre el 2 y el 20% según los diferentes estudios<sup>55</sup>. Sin embargo, la frecuencia de progresión más aceptada es del 15-20% en 20-30 años<sup>56</sup>; una vez se ha instaurado la cirrosis el riesgo de descompensación es del 2%/año<sup>55</sup>, y el de hepatocarcinoma, en estudios prospectivos, oscila entre el 0,7 y el 1,3%/año y en estudios retrospectivos del 1 al 23%/año<sup>57</sup>.

Se han identificado diversos factores dependientes del huésped, del virus y ambientales en la evolución de la hepatitis crónica por VHC (tabla 3).

### Factores del huésped

La actividad necroinflamatoria persistente se asoció a mayor tasa de progresión. Así, los pacientes con ALT persistentemente normal no mostraron progresión en una segunda biopsia realizada 5 años después<sup>58,59</sup>; por el contrario, los

**Tabla 3** Factores modificadores de la evolución natural en la hepatitis crónica VHC

- Factores del huésped*
- Actividad necroinflamatoria
- Edad y género
- Esteatosis y resistencia a la insulina
- Hiperferritinemia
- IL28BCC (peor curso clínico pero no mayor progresión de la fibrosis)
- Sobrecarga de hierro
- Factores del virus*
- ¿Genotipo-3?
- Coinfección VIH
- Coinfección VHB
- Factores ambientales*
- Alcohol
- Tabaco
- Cannabis
- Vitamina D
- Consumo de café

sujetos que manifiestan brotes de citólisis manifestaron mayor progresión de la fibrosis<sup>60</sup>. Asimismo, el sexo femenino y la edad joven se asocian a menor progresión<sup>61</sup>. Otros factores dependientes del huésped que se asocian a mayor progresión son la presencia de esteatosis hepática y la resistencia a la insulina<sup>62-65</sup>; la resistencia a la insulina, además, empeora la respuesta virológica al tratamiento con peginterferón y ribavirina<sup>66</sup>.

Los niveles de hierro en los hepatocitos y tractos portales se asociaron a una mayor progresión de la hepatopatía por VHC en la cohorte HALT-C<sup>67</sup>. La hiperferritinemia se asoció de forma independiente a una mayor velocidad de la fibrosis<sup>63</sup>. La hiperferritinemia y la sobrecarga férrica de los pacientes con hepatitis crónica VHC se asocia a niveles séricos más bajos de hepcidina y revierte con la RVS<sup>68,69</sup>.

Los pacientes con genotipo IL28B CC tienen más inflamación portal y niveles de ALT y mayor probabilidad de peor curso clínico<sup>69</sup>, lo que sugiere un estado de inmunidad muy activado; sin embargo, no se observó mayor tasa de progresión de fibrosis (incremento de 2 puntos en la escala de Ishak)<sup>61,70,71</sup>. Recientemente, en un estudio de asociación de genómica amplia realizado en una cohorte europea de 2.342 individuos infectados con VHC, los polimorfismos únicos del nucleótido rs16851720, localizado en la región RFN7, que codifica una proteína antioxidante protectora de la apoptosis, y del rs4374383, que codifica factores implicados en la fagocitosis por macrófagos de células apoptóticas, se asociaron en los pacientes que tenían infección postransfusional y de forma significativa a progresión de la fibrosis<sup>72</sup>. La edad es otro factor relacionado con la tasa de progresión de la fibrosis<sup>73,74</sup>, y los pacientes infectados con más de 36 años en el momento de la infección tenían una tasa de descompensación de su hepatopatía de 1,9%/año frente al 0,7%/año en los que tenían 24 años o menos en el momento de la infección<sup>73</sup>.

## Factores ambientales

El consumo de alcohol acelera la progresión de la hepatopatía crónica por VHC<sup>63,74,75</sup>, si bien esta asociación no influye en la tasa de respuesta virológica sostenida por peginterferón y ribavirina<sup>76</sup>.

Un estudio reciente ha relacionado el consumo de cigarrillos con una mayor tasa de progresión de la fibrosis<sup>77,78</sup>, y se ha especulado que podría ser a través de un aumento de la concentración de VEGF y VEGF-D inducido por la hipoxia<sup>77</sup>.

Por el contrario, el consumo de café se asocia con un curso evolutivo más benigno de la hepatitis C, y se ha observado una correlación inversa entre consumo de café y grado de fibrosis, esteatosis, resistencia a la insulina y niveles de ALT, siendo el efecto más beneficioso en sujetos con un consumo igual o superior a 3 tazas diarias<sup>79,80</sup>. El consumo de café también aumenta la probabilidad de alcanzar RVS con el tratamiento antiviral<sup>80</sup>.

Se han relacionado los niveles de vitamina D séricos y la respuesta al tratamiento basado en el interferón<sup>81,82</sup>, lo que se ha explicado por el efecto inmunomodulador de la vitamina D<sup>83</sup>. En un metaanálisis reciente se ha demostrado una alta prevalencia de déficit de vitamina D en sujetos con hepatitis crónica por VHC y niveles altos en pacientes con más RVS o en los que recibían suplementos de vitamina D<sup>84</sup>.

## Factores del virus

Algunos factores como la carga viral no influyen en la historia natural de forma directa, si bien pueden afectar negativamente a la respuesta de los tratamientos basados en el interferón. Tampoco existe clara evidencia de que el genotipo influya en la evolución<sup>55,57,85-87</sup>, si bien un metaanálisis ha documentado un mayor riesgo de hepatocarcinoma con el genotipo 1b<sup>88</sup> y un estudio ha relacionado la infección con el genotipo 3 con una fibrogénesis más acelerada y con mayor riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma<sup>89</sup>. La infección por genotipo 3 produce más frecuentemente esteatosis hepatocitaria por efecto citopático directo<sup>90</sup> e interfiere durante su replicación con la fase distal de la síntesis de colesterol<sup>91</sup>, por lo que induce hipocolesterolemia. Los niveles séricos de colesterol se correlacionan inversamente con el grado de esteatosis hepatocitaria asociada a esteatosis<sup>92,93</sup>, y tanto la esteatosis como la hipocolesterolemia revierten con la RVS<sup>93,94</sup>.

La progresión de la fibrosis es más rápida en el caso de coinfección por VIH o por VHB<sup>95,96</sup>.

## Frecuencia y factores de riesgo de descompensación de la cirrosis por el virus de la hepatitis C

La predicción de la evolución clínica en pacientes con cirrosis compensada por VHC se ha basado en parámetros analíticos basales. Sin embargo, la gravedad de la hepatopatía varía con el tiempo, y también los parámetros analíticos que reflejan la función hepática, por lo que los modelos pronósticos deberán incluir también la evolución de los mismos en un periodo determinado de tiempo. Recientemente se han analizado datos de los pacientes de la cohorte HALT-C que no recibieron intervención. Basándose en este análisis, se construyó un modelo que mejor predecía la descompensación, que incluyó las cifras de plaquetas basales  $\leq 150.000/\text{mm}$ , el cociente AST/ALT  $\geq 0,8$ , la bilirrubinemia  $\geq 0,7 \text{ mg/dl}$  y el descenso en los siguientes 24 meses superior al 15% de las plaquetas y de la albúmina, y el ascenso de la bilirrubina. De 190 pacientes cirróticos compensados, seguidos durante una mediana de 6,3 años, se produjeron 60 episodios de descompensación, lo que supone una tasa del 5%/año<sup>97</sup>.

## Impacto del tratamiento sobre la historia natural

El objetivo del tratamiento de la hepatitis C ha sido tradicionalmente alcanzar la respuesta virológica sostenida. Sin embargo, recientemente se ha podido demostrar que la RVS se traduce en beneficio clínico, con una disminución de episodios negativos en pacientes con hepatitis crónica VHC (fig. 1). En un análisis de la cohorte de veteranos infectada por VHC la infección se asoció de forma independiente a mayor riesgo de mortalidad (HR = 1,37; IC 95%: 1,31-1,47)<sup>98</sup>. Los pacientes tratados durante 48 semanas o más tenían la mortalidad más baja (HR = 0,41 [0,27-0,64]), mientras que los que recibieron tratamientos más cortos presentaron

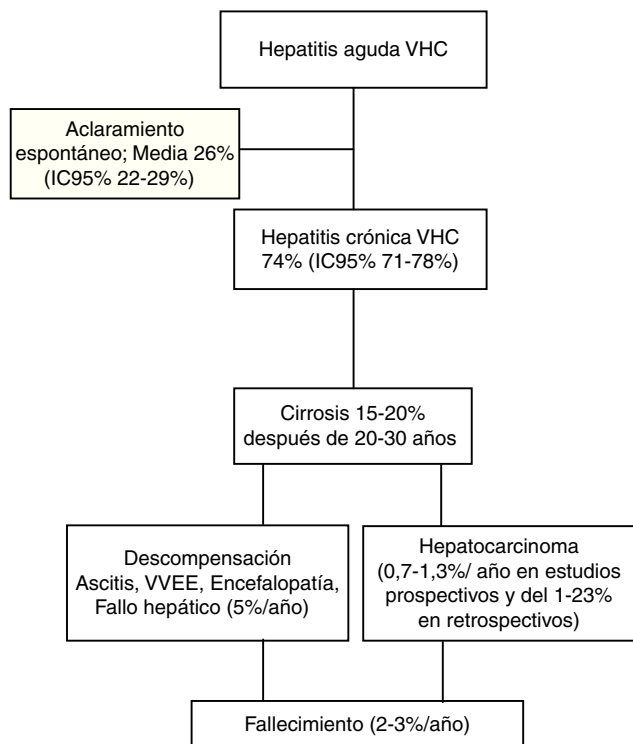


Figura 1 Historia natural de la infección crónica por virus C.

HR = 0,71 para 0-23 semanas y HR = 0,60 para 24-47 semanas en comparación con sujetos no tratados<sup>98,99</sup>.

### Efecto de la RVS sobre la fibrosis hepática

Existen varios estudios que analizan los cambios histológicos después del tratamiento, y la mejoría de la fibrosis se observa en los pacientes que alcanzaron RVS<sup>100-105</sup>. Esta regresión se observó en 18 de 96 pacientes y se asocia a una mejoría en la supervivencia global<sup>102</sup>. En un metaanálisis de 3 ensayos clínicos con peginterferón alfa-2a se comparó con el efecto del interferón convencional y se concluyó que la regresión de la fibrosis estaba estrechamente relacionada con la RVS (con una diferencia media estandarizada de -0,53) y en recidivantes (-0,34), pero sin diferencia significativa en no respondedores<sup>105</sup>.

### Efecto de la RVS en la evolución clínica de la cirrosis por virus de la hepatitis C

Se ha comprobado un descenso de la presión portal en pacientes con fibrosis avanzada por VHC tratados con peginterferón y ribavirina, descenso que fue mayor en los pacientes que mostraban respuesta virológica al final del tratamiento<sup>106</sup>. En consonancia con estos resultados, se ha comprobado mediante seguimiento prospectivo que los pacientes con cirrosis compensada que presentan RVS no desarrollan varices esofágicas; por lo tanto, en este subgrupo se puede evitar el seguimiento endoscópico<sup>107</sup>. Existen varios estudios retrospectivos que analizan el efecto de la RVS en pacientes con cirrosis por VHC, y todos ellos encuentran una disminución de la tasa de descompensación

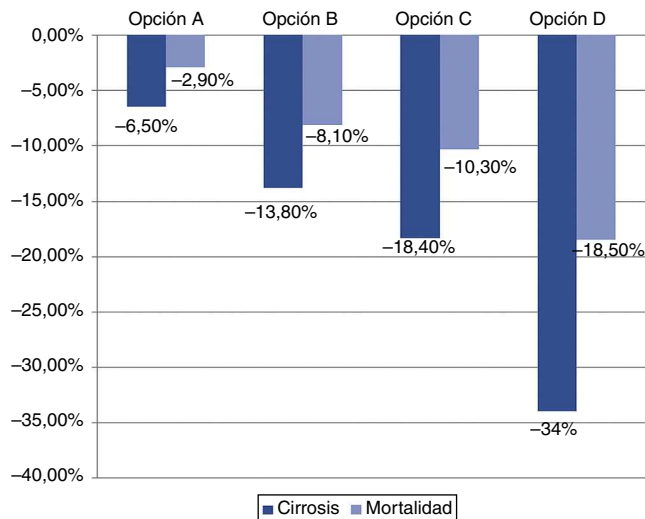


Figura 2 Efecto del tratamiento sobre la reducción de la incidencia de cirrosis y mortalidad por VHC. La opción A es la biterapia en el periodo 2002-2011, la B es la biterapia en el periodo 2012-2021, la C es una opción conservadora, que incluye la triple terapia con IP y la misma tasa de cribado que la actual, y la D es triple terapia con cribado del 75% de la población y tratamiento del 50%. Modificado de Deuffic-Burban et al.<sup>2</sup>.

de la cirrosis y una disminución de la mortalidad asociada a hepatopatía<sup>108-111</sup>, así como una disminución de la mortalidad de todas las causas<sup>110,111</sup>. En el caso del hepatocarcinoma, la mayoría de los estudios han encontrado una tendencia a la disminución de su incidencia con la RVS<sup>110,112-115</sup>.

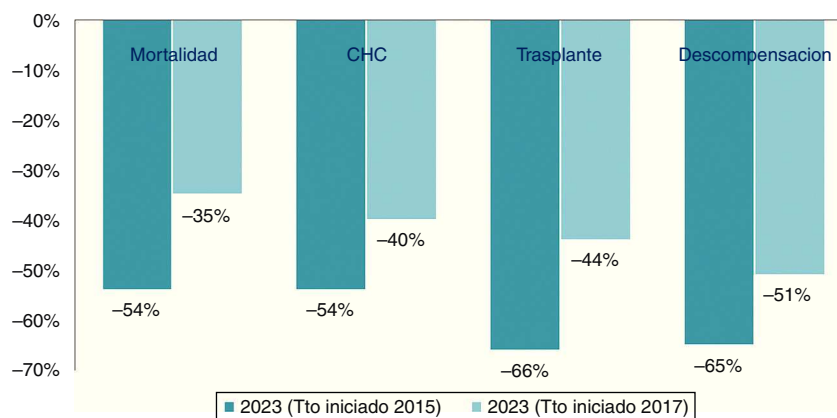
Las tasas de RVS alcanzadas en ensayos clínicos fase II y III con diferentes combinaciones de agentes antivirales directos oscilan entre el 87 y el 100% para el genotipo 1<sup>116</sup>, y es previsible que en los próximos meses se perfilen las mejores combinaciones en términos de eficacia, seguridad y costes. Con este escenario en el horizonte próximo se prevé que aumentará el número de pacientes candidatos a tratamiento<sup>117</sup>.

### Efecto del tratamiento en la prevalencia global del virus de la hepatitis C

En nuestro país, las complicaciones relacionadas con la infección por VHC causan unos 4.500 fallecimientos al año<sup>2</sup> y son la causa más frecuente de trasplante de hígado<sup>118</sup>. Se ha propuesto un modelo que estima el efecto del tratamiento sobre la cirrosis y la mortalidad por VHC (fig. 2)<sup>2</sup>. La opción A es la biterapia con peginterferón y ribavirina en el periodo 2002-2011; la B es la biterapia en el periodo 2012-2021; la C es una opción conservadora, que incluye la triple terapia con inhibidores de la proteasa y la misma tasa de cribado que la actual, y la D es triple terapia con cribado del 75% de la población y tratamiento del 50%. La figura 2 recoge la reducción estimada de estas opciones sobre la incidencia de cirrosis y la mortalidad por VHC. Más recientemente se ha propuesto un modelo transicional basado en la evidencia científica y la opinión de expertos; los supuestos del modelo se resumen en la tabla 4. Los resultados de esta estrategia sobre la reducción en mortalidad, incidencia del

**Tabla 4** Supuestos para el periodo 2015-2025 basados en un modelo transicional

	2015	2016	2018	2020	2025
Casos VHC diagnosticados	+25%	+30%	+20%	+20%	
Tratados: G1, G2, G3, G4	G1 +10%	× 2,15			
RVS		> 70% G1, G3, G4	90%		
Edad límite o estadio de fibrosis para comenzar tratamiento			74 años	A partir de F1	A partir de F0

De Buti et al.<sup>117</sup>.**Figura 3** Predicción del impacto del tratamiento con antivirales directos si se inician sobre una población diagnosticada de hepatitis crónica VHC sobre la mortalidad por hepatitis C, hepatocarcinoma, necesidad de trasplante hepático y descompensación en el año 2023, según las condiciones resumidas en la tabla 4. De Buti et al.<sup>117</sup>.

hepatocarcinoma, descompensación y trasplante se compararon con los resultados del manejo actual de la hepatitis C en España y con los de iniciarla en 2017 (fig. 3)<sup>117</sup>.

## Sumario

La historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C está condicionada por una compleja interacción de factores genéticos, inmunológicos y metabólicos del huésped, edad y género del huésped, factores ambientales y la coinfección con otros virus como el VIH y el VHB. El objetivo del tratamiento es la respuesta virológica sostenida, que se traduce en beneficio clínico sobre la fibrosis hepática, la disminución de episodios asociados a hepatopatía, mejoría y disminución de la mortalidad de todas las causas. En pacientes con cirrosis por VHC, la RVS puede revertir la fibrosis y disminuir el riesgo de descompensación y de desarrollar hepatocarcinoma. Las tasas de RVS con los nuevos tratamientos, actualmente en fases finales de desarrollo, sobrepasa el 90% en una amplia variedad de subgrupos de pacientes, incluyendo respondedores nulos y con fibrosis avanzada o cirrosis, por lo que el nuevo escenario permite predecir un cambio favorable en la historia natural de la infección por virus C, un aumento del cribado y del número de pacientes candidatos a tratamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- World Health Organization Fact sheet N°164 [consultado 24 Feb 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012;143:974-85.
- Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: Cross-sectional study. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:90-5.
- Sacristan B, Gastañares MI, Elena A, Sacristan M, Barcenilla J, Garcia JC, et al. Estudio seroepidemiológico de la hepatitis C en una población general de La Rioja. *Med Clinica*. 1996;107:331-5.
- Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of Northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:477-81.
- García-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodríguez T, Pérez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in the South East of Spain: An unlinked community-based survey of 2203 adults. *Scand J Infect Dis*. 1996;28:17-20.
- Chimeno MM, Chocarro A, Brezmes P, Ochoa C, Pérez J. Seroprevalencia del virus de la hepatitis C en la población general. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:64-7.
- Lopez Izquierdo R, Udaondo MA, Zarzosa P, García-Ramón E, Garcinuño S, Bratos MA. Seroprevalence of viral hepatitis in a representative general population of an urban public health area in Castilla y León (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:317-23.

9. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol*. 2001;65:688–93.
10. Williams IT, Bell BP, Kuhnert W, Alter MJ. Incidence and transmission patterns of acute hepatitis C in the United States, 1982–2006. *Arch Intern Med*. 2011;171:242–8.
11. Spada E, Mele A, Mariano A, Zuccaro O, Tosti ME, SEIEVA collaborating group. Risk factors for and incidence of acute hepatitis C after the achievement of blood supply safety in Italy: Results from the national surveillance system. *J Med Virol*. 2013;85:433–40.
12. Klevens RM, Hu DJ, Jiles R, Holmberg SD. Evolving epidemiology of hepatitis C virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S3–9.
13. Bruguera M, Forn X. La hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:113–7.
14. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: A perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis*. 2000;20:13–35.
15. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245–64.
16. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:401–12.
17. Mosley J, Operskalski E, Tobler L, Andrews W, Phelps B, Dockter J, et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2005;42:86–92.
18. Hoofnagle J. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. *Hepatology*. 1997;26, 155–205.
19. Farci P, Alter H, Wong D, Miller R, Shih J, Jett B, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med*. 1991;325:98–104.
20. Bertolotti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology*. 2003;38:4–13.
21. Deterding K, Wiegand J, Gruner N, Hahn A, Jackel E, Jung M, et al. The German Hep-Net acute hepatitis C cohort: Impact of viral and host factors on the initial presentation of acute hepatitis C virus infection. *Z Gastroenterol*. 2009;47:531–40.
22. Cox A, Netski D, Mosbrugger T, Sherman S, Strathdee S, Ompad D, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:951–8.
23. Orland J, Wright T, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology*. 2001;33:321–7.
24. Loomba R, Rivera M, McBurney R, Park Y, Haynes-Williams V, Rehmann B, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:559–65.
25. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 2005;9:383–98.
26. Seeff LB, Hoofnagle JH. Appendix: the National Institutes of Health consensus development conference management of hepatitis C 2002. *Clin Liver Dis*. 2003;7:261–87.
27. Mosbrugger T, Sherman SG, Strathdee S, Ompad D, Vlahov D, Chien D, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:951–8.
28. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003;125:80–8.
29. Corey KE, Ross AS, Wurcel A, Schulze zur Wiesch J, Kim AY, Lauer GM, et al. Outcomes and treatment of acute hepatitis C virus infection in a United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1278–82.
30. Wang C, Krantz E, Klarquist J, Krows M, McBride L, Scott EP, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: Modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis*. 2007;196:1474–82.
31. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: Host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284:450–6.
32. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: A systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006;13:34–41.
33. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*. 2011;139:1586–92.
34. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461:798–801.
35. Grebely J, Peoumenos K, Hellard M, Matthews GV, Suppiah V, Applegate T, et al. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52:1216–24.
36. Bunchorntavakul C, Jones LM, Kikuchi M, Valiga ME, Kaplan DE, Nunes FA, et al. Distinct features in natural history and outcomes of acute hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2014 [Epub ahead of print].
37. Pape GR, Gerlach TJ, Diepolder HM, Gruner N, Jung M, Santantonio T. Role of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus. *J Viral Hepat*. 1999;6 Suppl 1:36–40.
38. Aberle JH, Formann E, Steindl-Munda P, Weseslindtner L, Gurguta C, Perstinger G, et al. Prospective study of viral clearance and CD4+ T-cell response in acute hepatitis C primary infection and reinfection. *J Clin Virol*. 2006;36:24–31.
39. Grebely J, Feld JJ, Applegate T, Matthews GV, Hellard M, Sherker A, et al. Plasma interferon-gamma-inducible protein-10 (IP-10) levels during acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 2013;57:2124–34.
40. Beinhardt S, Aberle JH, Strasser M, Dulic-Lakovic E, Maieron A, Kreil A, et al. Serum IP-10 improves predictive value of IL28B-polymorphisms in spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2012;142:78–85.
41. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003;37:60–4.
42. Beinhardt S, Payer BA, Datz C, Strasser M, Maieron A, Dorn L, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2013;59:972–7.
43. Van der Meer A, Maan R, de Knecht RJ, Veldt BJ. Natural history of HCV Current Hepatitis Reports. 2013;12:251–60.
44. Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: Current status and remaining challenges. *J Hepatol*. 2008;49:625–33.
45. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenos B, al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2006;130:632–8.
46. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2009;49:1335–74.
47. Alberti A, Boccardo S, Vario A, Benvegnù L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36 5 Suppl 1:S195–200.
48. Licata A, di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C. *J Hepatol*. 2003;39:1056–62.
49. Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, Tundo P, Babudieri S, Fabris P, et al. and the Acute Hepatitis C Study Group. Acute hepatitis C: A 24-week course of pegylated interferon

- alpha-2b versus a 12-week course of pegylated interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology*. 2014;59:2101-9.
50. Teuber G, Schafer A, Rimpel J, Paul K, Keicher C, Scheurlen M, et al. Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis. *J Hepatol*. 2008;49:923-9.
  51. Sarkar S, Jiang Z, Evon DM, Wahed AS, Hoofnagle JH. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: Results from the Virahep-C study. *J Hepatol*. 2012;57:946-52.
  52. Jacobson IM, Cacoub P, dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1017-29.
  53. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al., for the R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*. 2012;206:469-77.
  54. Seeff LB, Hollinger FB, Alter HJ, Wright EC, Cain CM, 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.
  55. Hu KQ, Tonng MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology*. 1999;29:1311-6.
  56. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002 (June 10-12, 2002). *Gastroenterology*. 2002;123:2082-99.
  57. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36 Suppl 1:S35-46.
  58. Persico M, Persico E, Rosalba S, Conte S, de Seta M, Coppola L, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*. 2000;118:760-4.
  59. Rossi S, de Filippi F, Saibeni S, Persico M, Bollani S, Camera A, et al. A 15-yr prospective histological follow-up study in patients with persistently normal aminotransferase levels (PNAL) carrying HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2604-6.
  60. Rumi MG, de Filippi F, Donato MF, del Ninno E, Colombo M. Progressive hepatic fibrosis in healthy carriers of hepatitis C virus with a transaminase breakthrough. *J Viral Hepat*. 2002;9:71-4.
  61. Minola A, Prati D, Suter F, Maggiolo F, Caprioli F, Sonzogni E, et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood*. 2002;99:4588-91.
  62. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al., HCV Meta-Analysis (on) Individual Patients' Data Study Group. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006;130:1636-42.
  63. Fernández-Rodríguez CM, Gutiérrez ML, Serrano PL, Lledó JL, Santander C, Fernández TP, et al. Factors influencing the rate of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2004;49:1971-6.
  64. 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.
  65. Cholet F, Noursbaum JB, Richecoeur M, Oger E, Cauvin JM, Lagarde N, et al. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:272-8.
  66. Romero-Gómez 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.
  67. Lambrecht RW, Sterling RK, Naishadham D, Stoddard AM, Rogers T, Morishima C, et al., HALT-C Trial Group. Iron levels in hepatocytes and portal tract cells predict progression and outcomes of patients with advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:1490-500.
  68. Girelli D, Passino M, Goodnough JB, Nemeth E, Guido M, Castagna A, et al. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009;51:845-52.
  69. Fujita N, Sugimoto R, Motonishi S, Tomosugi N, Tanaka H, Takeo M, et al. Patients with chronic hepatitis C achieving a sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy recover from impaired hepcidin secretion. *J Hepatol*. 2008;49:702-10.
  70. Nouredin M, Wright EC, Alter HJ, Clark S, Thomas E, Chen R, et al. Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C: A longitudinal analysis. *Hepatology*. 2013;58:1548-57.
  71. Marabita F, Aghemo A, de Nicola S, Rumi MG, Cheroni C, Scavelli R, et al. Genetic variation in the interleukin-28B gene is not associated with fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C and known date of infection. *Hepatology*. 2011;54:1127-34.
  72. Patin E, Kutalik Z, Guergnon J, Bibert S, Nalpas B, Jouanguy E, et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012;143:1244-52.
  73. Zavaglia C, Silini E, Mangia A, Airoidi A, Piazzolla V, Vangeli M, et al. Prognostic factors of hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-acquired HCV infection. *Hepatology*. 2014;59:2101-9.
  74. Delarocque-Astagneau E, Roudot-Thoraval F, Campès C, Desenclos JC. Hepatitis C Surveillance System Steering Committee. Past excessive alcohol consumption: A major determinant of severe liver disease among newly referred hepatitis C virus infected patients in hepatology reference centers, France, 2001. *Ann Epidemiol*. 2005;15:551-7.
  75. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*. 1998;28:805-9.
  76. Russell M, Pauly MP, Moore CD, Chia C, Dorrell J, Cunanan RJ, et al. The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan. *Hepatology*. 2012;56:1223-30.
  77. Pessione F, Ramond M-J, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;34:121-5.
  78. Dev A, Patel A, Conrad A, Blatt LM, McHutchinson J. Relationship of smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:797-801.
  79. Freedman N, Everhart J, Lindsay K, Ghany M, Curto T, Shiffman M, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50:1360-9.
  80. Freedman N, Curto T, Lindsay K, Wright E, Sinha R, Everhart J. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:1961-9.
  81. Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, di Marco V, Bono A, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51:1158-67.
  82. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260



- promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon- $\alpha$  based therapy. *J Hepatol.* 2011;54:887–93.
83. Willheim M, Thien R, Schratlbauer K, Bajna E, Holub M, Gruber R, et al. Regulatory effects of  $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D3 on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3739–44.
  84. Villar LM, del Campo JA, Ranchal I, Lampe E, Romero-Gómez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5917–24.
  85. Zeuzem, Franke A, Lee JH, Herrmann G, Rüster B, Roth WK. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests, and histology. *Hepatology.* 1996;24:1003–9.
  86. Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama T, Urushihara A, Matsumoto A, Kiyosawa K. The natural course of chronic hepatitis C: A comparison between patients with genotype 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology.* 2001;34:764–7.
  87. Roffi L, Ricci A, Ogliari C, Scalori A, Minola E, Colloredo G, et al. HCV genotypes in Northern Italy: A survey of 1368 histologically proven chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 1998;29:701–6.
  88. Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2009;50:1142–54.
  89. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Müllhaupt B, et al., Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009;51:655–66.
  90. Rubbia-Brandt I, Quadri R, Abid K, Giostra E, Malé PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol.* 2000;33:106–15.
  91. Clark PJ, Thompson AJ, Vock DM, Kratz LE, Tolun AA, Muir AJ, et al. Hepatitis C virus selectively perturbs the distal cholesterol synthesis pathway in a genotype-specific manner. *Hepatology.* 2012;56:49–56.
  92. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: Indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype-3 in steatosis. *Gut.* 2004;53:420–4.
  93. Fernandez Rodriguez CM, Lopez Serrano P, Alonso S, Gutierrez ML, Lledó JL, Perez Calle JL, et al. Long-term reversal of hypocholesterolaemia in patients with chronic hepatitis C is related to sustained viral response and viral genotype. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:507–12.
  94. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology.* 2002;36:1266–72.
  95. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengochea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol.* 1997;26:1–5.
  96. Pontisso P, Gerotto M, Benvegna L, Chemello L, Alberti A. Coinfection by hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Antivir Ther.* 1998;3:137–42.
  97. Ghany MG, Kim HY, Stoddard A, Wright EC, Seeff LB, Lok ASF, and The HALT-C Trial Group. Predicting clinical outcomes using baseline and follow-up laboratory data from the hepatitis C long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology.* 2011;54:1527–37.
  98. Butt AA, Wang X, Moore CG. Effect of hepatitis C virus and its treatment on survival. *Hepatology.* 2009;50:387–92. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23000>.
  99. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:509–16.
  100. 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 Int Med.* 2000;132:517–24.
  101. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *New Eng J Med.* 2000;343:1673–80.
  102. 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;149:399–403.
  103. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, Dhumeaux D, Fried MW, Marcellin P, et al. Efficacy and safety of two-dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1298–305.
  104. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *New Engl J Med.* 2000;343:1666–72.
  105. Cammà 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 metaanalysis of individual patient data. *Hepatology.* 2004;39:333–42.
  106. Rincón D, Ripoll C, lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2269–74.
  107. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, child-pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology.* 2010;51:2069–76.
  108. Bruno S, Crosignani A, Facciotto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology.* 2007;45:579–87.
  109. Veldt B, Heathcote E, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann W, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007;147:677–84.
  110. 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;308.
  111. Fernandez Rodriguez CM, Alonso S, Martinez SM, Forns 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;105:2164–72.
  112. 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;8:192–9.
  113. Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault MP, Giuily N, Castelnau C, Boyer N, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: Incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol.* 2010;52:652–7.
  114. Cammà C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: An evidence-based approach. *J Hepatol.* 2001;34:593–602.

115. Papatheodoridis GV, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ. 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;15:689–98.
116. Schinazi R, Halfon Ph Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: The best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014;34:69–78.
117. Buti M, Razavi H, Calleja JL, García-Samaniego J, Blasco AJ, Lázaro P. Disminución de la carga de la enfermedad causada por hepatitis C en España basada en un modelo integral de salud pública. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37:73.
118. Red Española de Trasplante Hepático [consultado 20 Mar 2014]. Disponible en: [http://www.sethepatico.org/pdf/2012/MEMORIARETH2012\\_GENERAL.pdf](http://www.sethepatico.org/pdf/2012/MEMORIARETH2012_GENERAL.pdf)