

Hepatitis C

HISTORIA NATURAL

TRANSMISIÓN *pág. 55*TERAPÉUTICA *pág. 60*MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS *pág. 64*

MONTSERRAT GARCÍA
Y JOSÉ MARÍA
SÁNCHEZ-TAPIAS

Unidad de Hepatología. Institut
de Malalties Digestives. Hospital
Clínic de Barcelona.

Historia natural de la hepatitis C

Puntos clave

La infección por el virus de la hepatitis C se cronifica en un 80% de los casos.

La hepatitis aguda por el VHC pasa inadvertida en un gran número de casos (60-75%). La seroconversión no se produce hasta pasados casi 50 días, aunque puede aparecer varios meses después. Durante los primeros años de evolución, la hepatitis C cursa de forma totalmente asintomática o los síntomas son leves o inespecíficos.

La edad, el sexo, el genotipo viral, el consumo de alcohol y, sobre todo, el grado de lesión histológica en el momento del diagnóstico pueden ayudar a identificar los pacientes con mayor riesgo a presentar formas graves de la enfermedad.

Una vez aparecen síntomas relacionados con la enfermedad y/o se objetivan lesiones graves en la biopsia, la morbilidad secundaria a la enfermedad se eleva considerablemente.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud que se calcula afecta a unos 4 millones de personas en Estados Unidos y, probablemente, a más de 100 millones de individuos en todo el mundo. No obstante, y a pesar de que la cifra de afectados por la infección es elevada, sólo una parte de ellos presentarán problemas graves derivados de la persistencia del virus. El porqué del amplio espectro clínico que presenta la infección así como las razones que hacen que unos individuos parezcan más susceptibles a presentar complicaciones graves y a diferente velocidad, constituyen cuestiones fundamentales que no se han aclarado totalmente. Sin embargo, profundizar en esta línea sigue siendo uno de los objetivos fundamentales ya que el conocimiento de la historia natural y de los factores de los que puede depender la progresión de la infección tiene interés para el diseño de pautas de tratamiento específicamente dirigidas a aquellos pacientes con mayor riesgo a desarrollar una hepatopatía grave.

La infección aguda por el virus de la hepatitis C (VHC)

La infección aguda por el VHC cursa en la mayoría de los casos de forma asintomática (60-75%). Entre un 20 y un 30% de los pacientes desarrollan ictericia y un 10-20% presentan síntomas como fatiga, náuseas y vómitos que aparecen antes de que se produzca la seroconversión. El desarrollo de hepatitis fulminante es extremadamente infrecuente¹⁻³. El intervalo de tiempo entre la infección y la aparición de anticuerpos contra el VHC es de unos 50 días aunque la seroconversión puede documentarse tan tarde como a los 9 meses^{4,5}.

Un 15-20% de los pacientes son capaces de eliminar el virus y llegar de este modo a la curación de la infección⁶. La completa resolución de la infección se define como la ausencia de ARN-VHC en suero acompañada de la normalización de los niveles de transaminasas. No se sabe con certeza de qué factores depende que unos pacientes sean capaces de aclarar por completo el virus y, por contra, en la mayoría (80%) persista de forma crónica. La evolución de la infección depende de la interacción de determinados factores tanto virológicos como relativos al huésped. Entre los factores del huésped, la intensidad y eficacia de la respuesta inmune en la fase aguda se han relacionado con la curación de la infección^{7,8}. Villano et al en el año 1999 publicaron un estudio en el que se siguió durante 72 meses a una cohorte de pacientes que habían presentado seroconversión. Un 14% de los mismos consiguieron eliminar el virus entre uno y dos años después. Los factores que correlacionaron con el aclaramiento del VHC fueron la raza blanca ($p = 0,004$), la aparición de ictericia ($p = 0,003$) y la carga viral baja ($p = 0,003$)⁹.

La infección crónica por el VHC

Por convención, se considera que existe una infección crónica por el virus de la hepatitis C cuando aparece una alteración mantenida de la cifra de transaminasas durante un período de más de 6 meses y además se demuestra la presencia de ARN del virus de la hepatitis C en suero. Sin embargo, se sabe que existe un subgrupo de pacientes en los que, aunque persiste la viremia, pueden cursar con cifras normales de transaminasas. Es precisamente este subgrupo el que difícilmente se identifica porque se trata de individuos "sanos" que no consultan

Lectura rápida



La historia natural de la infección por el VHC no se conoce totalmente dado que existe un gran número de pacientes en los que no se detecta la infección por cursar de forma subclínica. Con frecuencia esto motiva que se desconozca el momento exacto en el que se produjo la infección y, por tanto, el tiempo de evolución de la enfermedad.

La hepatitis aguda por el VHC es asintomática en un 60-75% de los casos.

La seroconversión se produce unos 50 días después de la infección, aunque existen casos excepcionales en los que se detecta varios meses después.

Sólo un 20% de pacientes consigue eliminar el virus tras la infección aguda con lo que se logra la curación.



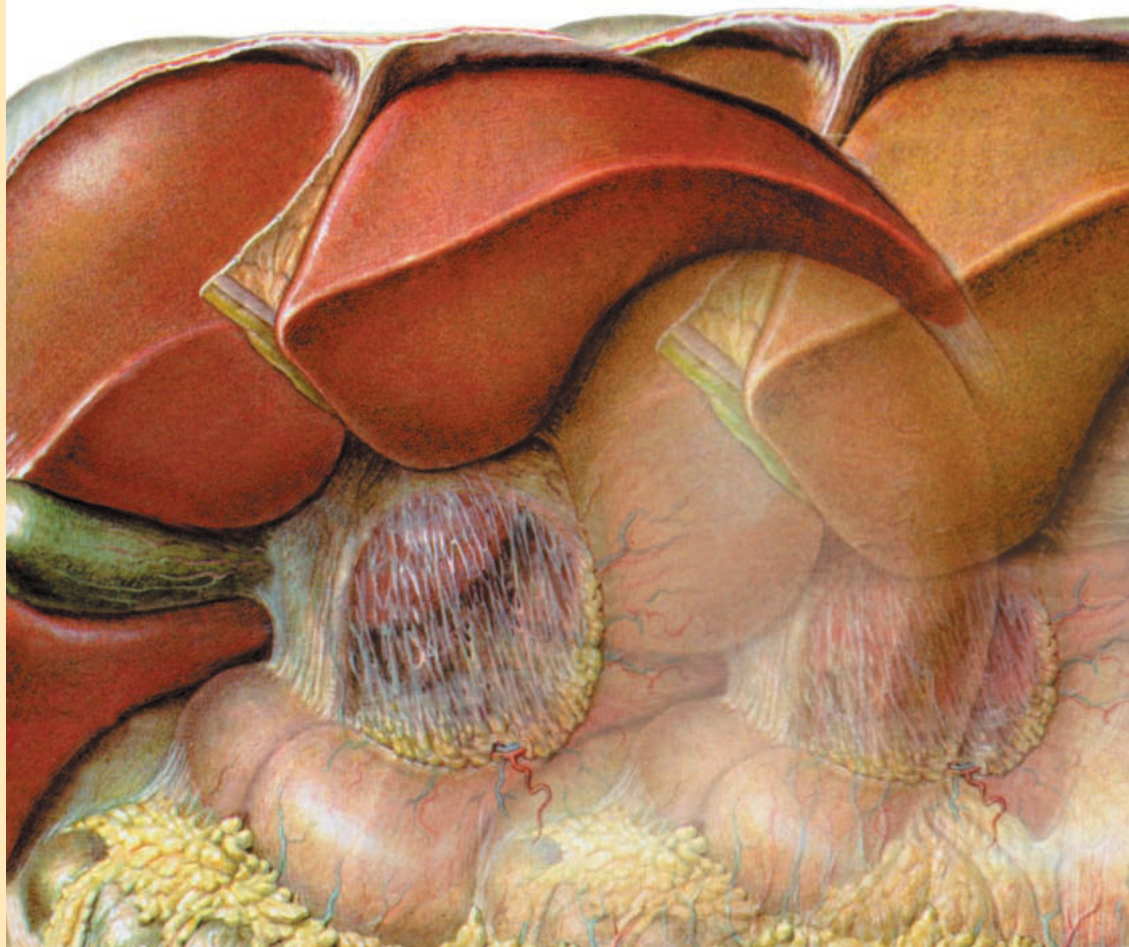
al médico. Una vez se ha establecido, la infección crónica puede evolucionar a través de una serie de etapas consecutivas caracterizadas por el incremento de la lesión histológica a nivel hepático, que oscila desde la presencia de una hepatitis leve hasta diferentes grados de actividad inflamatoria y fibrosis que culminan con la aparición de cirrosis e, incluso, de hepatocarcinoma. Si estas etapas se presentan de forma inevitable en todos los pacientes crónicamente infectados o si sólo se presentan en un subgrupo susceptible, son temas controvertidos que sólo pueden aclararse con la información aportada por estudios clínicos bien diseñados.

Estudios de evolución de pacientes con una hepatopatía por el VHC ya establecida

A partir de cuatro estudios con pacientes en los que ya existía una hepatitis crónica con seguimientos de entre 4 y 11 años, la incidencia de cirrosis osciló entre el 8 y el 46%, y se detectó la presencia de hepatocarcinoma (HCC) entre el 11 y el 19%¹⁰⁻¹³. El hecho de que los pacientes fueran seleccionados en centros de tercer nivel, puede haber contribuido al aumento de la frecuencia de complicaciones de la infección, representando un importante sesgo de se-

lección. En otros países la asociación con el HCC no ha sido tan marcada, lo que hace pensar en otros factores (p. ej., ambientales, nutricionales, culturales) que, en presencia de infección por el VHC, aumenten el riesgo de aparición de HCC. Existen pocos estudios dirigidos a la búsqueda de factores pronósticos de progresión de la enfermedad hepática. Entre estos, Forns et al¹⁴ publicaron un trabajo retrospectivo llevado a cabo con pacientes diagnosticados de hepatopatía crónica por el VHC en un centro de tercer nivel de nuestro país. Del análisis de sus datos se concluye que aquellos pacientes con una cifra elevada de transaminasas (AST > 70 UI/ml) tienen un mayor riesgo de evolucionar hacia la cirrosis (OR: 4,1, IC del 95%: 1,22-13,9); por otro lado, la única variable que correlacionó de forma independiente con la aparición de descompensación de la hepatopatía fue la presencia de fibrosis en la biopsia realizada en el momento del diagnóstico. La cifra elevada de transaminasas como factor de progresión de la hepatopatía ha sido también constatada por autores de otros países¹⁵.

Dos importantes estudios han contribuido a establecer el ritmo de progresión de la enfermedad una vez que ésta se cronifica. En el es-



tudio de Kiyosawa et al¹⁶ en Japón y, centrándose en aquellos pacientes en los que la transfusión sanguínea había sido presumiblemente el origen de la infección, los intervalos medios de detección de las secuelas fueron 10 años hasta la detección de hepatitis crónica, 21,2 años para cirrosis hepática y 29 años para la aparición de hepatocarcinoma. Estos resultados fueron muy similares a los de Tong et al¹³ en su estudio llevado a cabo en los Estados Unidos. Sin embargo, aunque parece claro que un gran número de pacientes desarrollan complicaciones graves derivadas de la infección crónica por el VHC, no se sabe aún con certeza qué proporción representan respecto a todo el conjunto de pacientes infectados.

Estudios retrospectivos-prospectivos sobre hepatitis crónica por el VHC

Dado que determinar el momento en el cual se produce la infección sería esencial en este tipo de estudios, éstos se han limitado a aquellas situaciones en las que se ha producido un brote que ha afectado a un gran número de personas. Estos requisitos se han dado sólo en dos tipos de situaciones: el caso de la administración de inmunoglobulinas contaminadas y aquellos con exposición a transfusiones san-

guíneas, ambas situaciones acaecidas unos 20 años antes.

Respecto a los estudios de pacientes a los que se había administrado inmunoglobulinas contaminadas (inmunoglobulina anti-D) existen dos estudios importantes. Uno de ellos se llevó a cabo en Irlanda¹⁷ y otro en Alemania¹⁸. Las conclusiones de ambos estudios fueron que, en general, la progresión de la hepatitis crónica es muy lenta y que implica un mínimo deterioro al menos durante las dos primeras décadas que siguen al momento de la infección. En el estudio irlandés, después de un período de unos 17 años tras la infección, de todas las mujeres que resultaron infectadas sólo un 41% desarrolló una hepatitis crónica leve, un 52%, moderada, y sólo un 2% de los casos desarrolló hepatitis grave con necrosis confluyente. En el 50% de los casos se evidenció fibrosis en la biopsia, oscilando entre la presencia de fibrosis sólo portal o periportal hasta cirrosis (sólo en un 2,4% se dio el diagnóstico histológico de cirrosis).

Respecto a los estudios llevados cabo con pacientes que desarrollaron una hepatitis post-transfusional, existen cinco trabajos realizados en los Estados Unidos de forma independiente entre los años 1968 y 1980¹⁹⁻²³. Muchos de los pacientes incluidos recibieron la transfu-

Lectura rápida



Por convención, se considera que existe una infección crónica por el virus de la hepatitis C cuando aparece una alteración mantenida de la cifra de transaminasas durante un período de más de 6 meses y además se demuestra la presencia de ARN del virus de la hepatitis C en el suero.

Una vez que la infección se cronifica, en unos pacientes evoluciona de forma indolente, prácticamente asintomática durante largos períodos, mientras que en otros progresa hacia la cirrosis hepática y la aparición de hepatocarcinoma.

La morbilidad, que durante muchos años de infección es muy modesta, aumenta significativamente a partir del momento en que se detecta fibrosis avanzada en la biopsia hepática.

Aunque parece claro que un gran número de pacientes desarrollan complicaciones graves derivadas de la infección crónica por el VHC, no se sabe aún con certeza qué proporción representan respecto a todo el conjunto de pacientes infectados.



Lectura rápida



La identificación de aquellos factores predictivos de progresión de la infección permitiría la selección de aquel grupo de pacientes que requeriría un seguimiento más estrecho y que obtendría mayor beneficio del tratamiento antiviral.

Entre los factores de riesgo de progresión identificados como de peor pronóstico se encuentran: la edad (> 50 años), el sexo masculino, el consumo de alcohol, la presencia de lesión grave en la biopsia en el momento del diagnóstico, la infección por el genotipo viral 1b y la infección concomitante por el virus de la inmunodeficiencia humana.



sión en relación a una cirugía cardíaca. En total, entre un 8 y un 18% de los pacientes desarrolló una hepatitis vírica, de los cuales más de dos tercios fueron asintomáticos durante el episodio agudo. Más del 90% se catalogó en aquel entonces como hepatitis no-A, no-B. Muchos de los pacientes se perdieron durante el seguimiento, hasta que casi dos décadas más tarde se decidieron a retomar el estudio de los mismos comparándolos con un grupo control de pacientes que en las mismas fechas habían recibido transfusión pero que no habían desarrollado hepatitis. Los análisis de supervivencia llevados a cabo 20 años tras la infección no detectaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes (59 respecto a 61%). En cuanto a la morbilidad, de entre los pacientes vivos con el diagnóstico inicial de hepatitis no-A, no-B, un tercio tenía síntomas (generalmente leves) o signos de enfermedad hepática, un tercio tenía alguna alteración bioquímica relacionada con la presencia de hepatitis, y un tercio tenía marcadores virales de la hepatitis C sin alteración analítica. Un tercio de aquellos en los que se dispuso de biopsia hepática mostró signos de cirrosis en la misma. Los signos clínicos de hepatopatía crónica sólo se identificaron en un 5% de los pacientes con biopsia diagnóstica de hepatitis crónica, pero el porcentaje aumentaba hasta un 70% entre aquellos sujetos en los que la biopsia era diagnóstica de cirrosis. Así pues, la morbilidad y la mortalidad, tras 20 años de seguimiento, demostraron ser modestas, aunque no fue así entre aquellos pacientes en los que se había constatado la presencia de cirrosis en la biopsia hepática.

Factores que pueden contribuir a la evolución de la infección por el VHC

Factores virales. La cantidad de virus que infectaría al huésped después de una infección contraída en la comunidad sería de mucho menor tamaño que aquella producida tras la exposición a una transfusión. Sin embargo, en algunos estudios centrados en la influencia del tamaño del inóculo, la incidencia de hepatitis crónica se dio por igual en aquellos en los que constaba el antecedente de la transfusión como fuente de la infección y en los que no existía el antecedente de exposición parenteral (63 respecto a 61%)⁵. En numerosos estudios el genotipo 1b del VHC respecto al resto de genotipos se ha mostrado como factor de mal pronóstico y se ha relacionado con una peor evolución de la infección. En un estudio llevado a cabo en Japón con 140 pacientes infectados por el VHC y con un seguimiento medio de 10 años, se produjo una progresión histológica en el 68% de los pacientes con genotipo 1 compara-

do con el 42% de los del genotipo 2. Además en este mismo estudio se observó que la carga viral de los pacientes con genotipo 1 fue significativamente mayor que la de los pacientes infectados por el genotipo 2²⁴. Sin embargo, también han aparecido resultados contradictorios como los mostrados por un estudio italiano donde el genotipo no parece jugar un papel importante en la evolución posterior de la enfermedad²⁵. En el estudio español de López-Labrador et al²⁶, la relación entre el genotipo 1 y la mayor gravedad de la hepatopatía se atribuye a un efecto cohorte, ya que los pacientes de mayor edad y con enfermedad más avanzada son los que muestran mayor prevalencia de este genotipo, frente a los pacientes más jóvenes en los que aparecen otros genotipos como el 2 o el 3. Así pues, los resultados obtenidos pueden ser sólo un reflejo de la diferente distribución de genotipos que ha ocurrido en nuestro país a lo largo del tiempo.

Se ha estudiado la posible relación entre la evolución de la infección y la evolución genética del virus en el huésped a partir de la comparación entre pacientes en los que se resolvió la infección frente a los que progresaron a hepatitis crónica^{27,28}. En algunos estudios se ha sugerido que la persistencia del VHC se debe a su alta capacidad mutagénica y a su compleja composición en cuanto a cuasispecies, lo que le permitiría escapar del sistema de vigilancia inmunológica del huésped^{29,30}. Entre aquellos que resolvieron la infección, la variabilidad genética del virus durante la fase aguda de la infección tendía a disminuir en los primeros 3 meses, permanecía estable en aquellos que evolucionaban a hepatitis leve y se incrementaba en los que evolucionaban hacia la hepatitis crónica severa²⁸. Brambilla et al³¹ llevaron a cabo un estudio prospectivo con pacientes crónicamente infectados por el VHC y realizaron un análisis de la variabilidad genética de la región hipervariable 1 (HVR1) a lo largo de 2 años de seguimiento. La mayor variabilidad genética del VHC se correlacionó con aquellos pacientes con genotipo 2 del virus, transaminasas normales o poco elevadas y con ausencia de cirrosis. Los portadores “sanos” del VHC son los que mostraron mayor variabilidad genética dentro de la región hipervariable 1 a lo largo del tiempo, con lo que parece demostrarse el significado adaptativo de los cambios en esta secuencia del genoma viral.

Factores relacionados con el huésped. La edad en la que se contrae la infección parece ser un factor de relieve. Los sujetos de mayor edad (mayores de 55 años) que se infectan por el VHC evolucionan, en general, de forma más rápida y agresiva que los adolescentes^{4,13,32,33}. El sexo

masculino se ha asociado con peor evolución de la infección en los estudios llevados a cabo por numerosos autores³³⁻³⁵, aunque no por todos. En el estudio llevado a cabo por Poynard et al³³ se sugiere que la aparición y la progresión de la fibrosis depende en mayor medida de factores del huésped más que de factores virales. De entre todas las variables estudiadas, tres correlacionaron de forma clara con la progresión de la fibrosis: el sexo, el consumo de alcohol y la edad en el momento de la infección. Sin embargo, no se encontró ninguna relación entre el grado de lesión histológica y la carga viral o el genotipo.

Otros factores. La coinfección o superinfección por otros virus, en concreto por el virus de la hepatitis B (VHB), ha motivado una serie de estudios que han demostrado que la infección por el VHB que asienta sobre una hepatitis crónica por el VHC empeora el pronóstico de la hepatopatía y el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma^{36,37}. Los pacientes infectados por el VHC que adquieren una infección por el virus de la hepatitis A (VHA) se sabe que tienen un mayor riesgo de hepatitis fulminante y de muerte³⁸. Por ello, algunos autores recomiendan la vacunación contra VHA en estos pacientes. Los enfermos coinfectados por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han sido objeto de numerosos estudios para averiguar cómo influye la coinfección sobre la evolución de las enfermedades que ambos virus producen. Gracias a estos estudios se sabe que, mientras que la infección por el VIH no parece alterarse por la presencia del VHC, la infección por el VHC sí progresa de forma más rápida y agresiva en aquellos pacientes infectados por el VIH. Según el estudio publicado por Benhamou et al³⁹, el recuento de CD4 menor de 200 células/mm³, el consumo de alcohol mayor de 50 g/día y la edad en el momento de la infección por el VHC mayor de 25 años, correlacionaron con un mayor riesgo de progresión de la fibrosis. Dado que el efecto de los nuevos antirretrovirales han mejorado de forma sensible el estado inmunológico de los pacientes infectados por el VIH, es de prever que a partir de ahora será la infección por el VHC y sus complicaciones –y no las clásicas infecciones oportunistas– las que comprometan la supervivencia de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC.

De entre los factores “extraños” al huésped y al virus, existe un consenso generalizado sobre la influencia del alcohol en la evolución de la hepatopatía por el VHC^{32-34,39-41}. La primera evidencia se conoció a través de los hallazgos de una elevada prevalencia de anticuerpos contra el VHC en personas con hepatopatía cróni-

ca presumiblemente relacionada con el alcohol. Actualmente existen datos según los cuales el alcohol se presenta como un factor que puede contribuir a la replicación viral^{42,43}; pero tal vez sobre este punto lo más importante sería establecer si son factores independientes o el VHC y el alcohol actúan de forma sinérgica y, por tanto, tienen efecto aditivo.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

1. Dienstag JL. Non-A, non-B hepatitis: recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology* 1983; 85: 439-462.
2. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor P et al. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis: an analysis with first and second-generation assays. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-1329.
3. Koretz RL, Abbey H, Coleman E, Gitnick G. Non-A, non-B post-transfusion hepatitis. Looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993; 119: 110-115.
4. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (Type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 273-281.
5. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander J et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-1905.
6. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V et al. Volunteer blood donors with antibody hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic and histologic features. *Ann Intern Med* 1995; 123: 330-337.
7. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, Valli A, Massari M, Mori C et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996; 98: 706-714.
8. Large MK, Kittlesen DJ, Hahn YS. Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence. *J Immunol* 1999; 162: 931-938.
9. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas D et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 28: 805-809.
10. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural history of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 240-243.
11. Yano M, Yatsuhara H, Inoue O, Inokuchi K, Koga MI. Epidemiology and long-term prognosis of hepatitis C virus infection in Japan. *Gut* 1993; 34 (Supl): 13-16.
12. Roberts JM, Searle JW, Cooksley WGE. Histological patterns of prolonged hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28: 901-905.
13. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-1466.
14. Forns X, Ampurdanés S, Sánchez-Tapias JM, Guilera M, Sans M, Sánchez-Fueyo A et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center. *J Hepatol* (en prensa).
15. Mathurin P, Moussalli J, Cadranet JF, Thibault V, Charlotte F, Dumouchel P et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-872.
16. Kiyosawa K, Sodemaya T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-675.

Bibliografía recomendada

Pagliaro L, Peri V, Linea C, Cammà C, Giunta M, Magrin S. Natural History of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1993; 31: 28-44.

Revisión exhaustiva de la bibliografía publicada desde 1989 hasta 1997 en cuanto a historia natural de la hepatitis C. Análisis de los estudios ordenados de forma que respondan a preguntas relevantes sobre la evolución de la infección: 1) ¿Cuántos pacientes con hepatitis aguda C desarrollan hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma? 2) ¿Qué intervalo de tiempo transcurre entre la infección y el diagnóstico de hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma? 3) ¿Cuántos pacientes con hepatitis crónica desarrollan cirrosis? 4) ¿Qué variables pronósticas pueden predecir la evolución desde la hepatitis aguda o crónica hasta la aparición de cirrosis o hepatocarcinoma?

Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832.

Estudio en el que se seleccionan a 2.235 pacientes con hepatitis crónica, a partir de tres poblaciones de pacientes ya identificadas previamente. Se analizan cuáles son los posibles factores asociados con la progresión de la fibrosis una vez que ya se constata en la biopsia que existe una hepatitis crónica. Este estudio revela que los factores del huésped más que los factores virales los que influyen en la progresión de la lesión histológica. En concreto, la edad, el consumo de alcohol y el sexo masculino tienen mayor valor pronóstico que el genotipo o la carga viral.



Bibliografía recomendada

Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (3 Supl 1): 21-28.

Revisión de la historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. Comentario crítico de los principales estudios que han ayudado a conocer la evolución de la infección. Resumen de los factores que se han considerado influyentes en la evolución de la hepatopatía. Abundantes citas bibliográficas.

Jake Liang T, Rehmann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, Natural History, Treatment and Prevention of Hepatitis C (NIH Conference). *Ann Intern Med* 2000; 132: 296-305.

Conferencia de la NIH (National Institutes of Health) con reconocidos especialistas en el tema. Realiza una rápida revisión actualizada de todo el espectro de la infección por el VHC, desde la patogenia hasta el tratamiento, pasando por la historia natural. Comentario sobre el estado actual del desarrollo de la vacuna contra el VHC.

17. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-1233.

18. Dittmann S, Roggendorf M, Durkop J, Wiese M, Lorbeer B, Deinhardt F. Long-term persistence of hepatitis C virus antibodies in a single source outbreak. *J Hepatol* 1991; 13: 323-327.

19. Seef LB, Zimmerman HJ, Wright EC, Finkelstein JD, Garcia-Pont P, Greenlee HB et al. A randomized, doubled blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis: a Veterans Administration Cooperative Study. *Gastroenterology* 1977; 72: 11-121.

20. Seef LB, Wright EC, Zimmerman HJ, Hoofnagle JH, Dietz AA, Felsher BF et al. Post-transfusion hepatitis, 1973-1975: a Veterans Administration Cooperative Study. En: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, editores. *Viral Hepatitis: A Contemporary Assessment of Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and Prevention*. Filadelfia: Franklin Institute, 1978: 371-381.

21. Alter HJ, Purcell RH, Feinstone SM, Holland PV, Morrow AG. Non-A, non-B hepatitis: a review and interim report of an ongoing prospective study. En: Vyas GN, Cohen SN, Schmid E, editores. *Viral hepatitis: A Contemporary Assessment of Etiology, Epidemiology, Pathogenesis and prevention*. Filadelfia: Franklin Institute, 1978: 359-369.

22. Ach RD, Szmuness W, Mosley JW, Hollinger FB, Kahn RA, Stevens CE et al. Serum alanine aminotransferase of donors in relation to risk of non-A, non-B hepatitis in recipients: The Transfusion-Transmitted Viruses Study. *N Engl J Med* 1981; 304: 989-994.

23. Knodell RG, Conrad ME, Ginsberg AL, Bell CJ, Flannery EP. Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1976; 1: 557-561.

24. Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama T, Urushihara A, Matsumoto A, Kiyosawa K. The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology* 1996; 23: 695-699.

25. Benvegnú L, Pontisso P, Cavaletto D, Noventa F, Chemello L, Alberti A. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25: 211-215.

26. López-Labrador FX, Ampurdanès S, Forns X, Castells A, Sáiz JC, Costa J et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in Spanish patients with HCV infection: relationship between HCV genotype 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997; 27: 959-965.

27. Honda M, Kaneko S, Sakai A, Unoura M, Murakami S, Kobayashi K. Degree of diversity of hepatitis C quasiespecies and progression of liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 1144-1151.

28. Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the viral evolution of the viral quasiespecies. *Science* 2000; 288: 339-344.

29. Tsai SL, Chen YM, Chen MH, Huang CY, Sheen IS, Yeh CT et al. Hepatitis C virus variants circumventing cytotoxic T lymphocyte activity as a mechanism of chronicity. *Gastroenterology* 1998; 115: 954-965.

30. Ray SC, Wang YM, Laeyendecker O, Tiehurst JR, Villanos A, Thomas DL. Acute hepatitis C virus structural gene sequence as predictors of persistent viremia: hypervariable region 1 as a decoy. *J Virol* 1999; 73: 2938-2946.

31. Brambilla S, Bellati G, Asti M, Lisa A, Candusso ME, D'Amico M et al. Dynamics of hypervariable region 1 variation in hepatitis C virus infection and correlation with clinical and virological features of liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 1678-1686.

32. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472.

33. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC Groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832.

34. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 2000; 29: 1596-1601.

35. Khan MH, Farrell GC, Byth K, Lin R, Weltman M, George J et al. Which patients with hepatitis C develop liver complication? *Hepatology* 2000; 31: 513-520.

36. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. *Hepatology* 1997; 26: 485-490.

37. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Raimondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 22-26.

38. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-290.

39. Benhamou Y, Bochet M, DiMartino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.

40. Donato F, Tagger A, Chiesa R, Ribero ML, Tomasoni V, Fasola M et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy. *Hepatology* 1997; 26: 579-584.

41. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden T. Impact of alcohol on histological and clinical progression on hepatitis C infection. *Hepatology* 1998; 28: 805-809.

42. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Mita E, Naito M et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 1115-1120.

43. Sawada M, Takada A, Takase S, Takada N. Effects of alcohol on the replication of hepatitis C virus. *Alcohol* 1993; (Supl 1B): 85-90.