
Historia natural de la infección por el VHC

Natural history of hepatitis C virus infection

J. Uriz, R. Briz

RESUMEN

El curso generalmente indolente, lento y prolongado de la infección por el virus de la hepatitis C ha limitado la realización de estudios que valoren su historia natural. Dichos estudios han tenido como objetivo la probabilidad de muerte por enfermedad hepática, cirrosis hepática (compensada o descompensada) y/o hepatocarcinoma, o el desarrollo de una fibrosis hepática importante (substrato anatomopatológico indispensable para el desarrollo de las complicaciones de la cirrosis hepática). A pesar de sus posibles limitaciones, los resultados de estos estudios demuestran que la infección crónica por VHC sigue generalmente un curso evolutivo benigno, sobre todo si ésta acontece en pacientes jóvenes (<50 años), sin otros factores agravantes de una posible hepatopatía (alcohol, coinfección por otros virus, inmunosupresión) y si ésta se valora en los primeros 10-20 años de infección. Actualmente, no es posible identificar con exactitud aquellos pacientes con infección por el VHC con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad hepática clínicamente relevante. Sin embargo, es probable que aquellos sujetos con transaminasas elevadas (>2 veces el valor normal) e importante actividad necroinflamatoria (necrosis periportal) y fibrosis en la biopsia hepática presenten un curso evolutivo más agresivo que aquellos con transaminasas normales y biopsia hepática casi normal.

Palabras clave. Virus de la hepatitis C. Historia natural. Fibrosis. Cirrosis. Hepatocarcinoma.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 2): 51-58.

Sección de Aparato Digestivo. Hospital Virgen del Camino. Pamplona

ABSTRACT

The generally indolent, slow and protracted course of hepatitis C virus infection has limited the realisation of studies that evaluate its natural history. The aim of such studies has been the probability of death through hepatic disease, hepatic cirrhosis (compensated or decompensated), and/or hepatocarcinoma, or the development of a significant hepatic fibrosis (essential anatomopathological substrate for the development of the complications of hepatic cirrhosis). In spite of their possible limitations, the results of these studies show that chronic hepatitis C virus infection generally follows a benign evolutionary course, above all if this occurs in young patients (<50 years of age), without other aggravating factors of a possible hepatopathy (alcohol, coinfection by other viruses, immunosuppression) and if this is evaluated in the first 10-20 years of infection. At present, it is not possible to identify with precision those patients with HCV infection with a greater risk of developing a clinically relevant hepatic disease. However, it is likely that those subjects with high transaminases (> 2 times the normal value) and significant necroinflammatory activity (periportal necrosis) and fibrosis in the hepatic biopsy will show a more aggressive evolutionary course than those with normal transaminases and an almost normal hepatic biopsy.

Key words. Hepatitis C virus. Natural history. Fibrosis. Cirrhosis. Hepatocarcinoma.

Correspondencia:

J. Uriz
Sección de Aparato Digestivo
Hospital Virgen del Camino
Irunlarrea, 4
31008 PAMPLONA
Tfno: 848 422026
E-mail: rosabriz@terra.es

INTRODUCCIÓN

La historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es quizá uno de los aspectos menos conocidos de esta enfermedad. Sin embargo su conocimiento es de vital importancia tanto para el paciente como para al médico que lo atiende debido al valor pronóstico que posee (probabilidad de desarrollar una enfermedad hepática clínicamente relevante que altere la calidad de vida y/o la supervivencia del paciente) y en vistas a la valoración de la necesidad y urgencia de un tratamiento antiviral.

Algunos autores opinan que la infección crónica por el virus de la hepatitis C progresa frecuentemente y de manera inexorable al desarrollo de cirrosis y/o hepatocarcinoma y a la muerte del paciente. Otros, por lo contrario, piensan que la hepatopatía crónica por virus C tiene un curso más variable y frecuentemente benigno, de tal manera que la mayoría de los pacientes infectados no desarrollan una enfermedad hepática clínicamente relevante sino que mueren por otras enfermedades concomitantes más comunes. Estas discrepancias probablemente derivan de las limitaciones metodológicas de los estudios realizados (tipo de estudio, tipo de población incluida) y de las características de la propia enfermedad (curso indolente, lento y prolongado) que hacen más difícil el estudio de su historia natural.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS QUE VALORAN LA HISTORIA NATURAL DE LA HEPATITIS C

Hasta la fecha y debido principalmente a las características de la propia enfermedad, es difícil diseñar un estudio que valore eficazmente y sin sesgos la historia natural de la infección por el VHC. Dicho estudio debería cumplir los siguientes puntos^{1,2}:

- a) Identificación del momento exacto del inicio de la enfermedad.
- b) Conocimiento del amplio espectro de las manifestaciones clínicas de la infección aguda por el VHC, para no sólo estudiar la historia natural de aquellas formas agudas más sintomáticas o severas.

- c) Seguimiento del proceso hasta su resolución o evento final (cirrosis, cirrosis descompensada, hepatocarcinoma, trasplante o muerte por enfermedad hepática), sin considerar su duración, en algunos casos de décadas.
- d) Valoración de la evolución sin la instauración de un tratamiento que pudiera modificar el curso de la enfermedad.
- e) Realización de estudios casos/control, pareados, sólo diferentes en cuanto a la presencia o no de la infección VHC.

En el caso de la enfermedad causada por el VHC dichos estudios se ven limitados porque:

- a) La infección aguda por el VHC es frecuentemente pauci-asintomática, de tal manera que muchos casos pasan desapercibidos y en la mayoría de los pacientes no se puede determinar con exactitud el inicio de la enfermedad (información histórica según las vías de transmisión de la enfermedad).
- b) La enfermedad progresa generalmente de una manera lenta e insidiosa, requiriendo el paso de décadas, a menudo 30-40 años para llegar al evento final (resolución, cirrosis, hepatocarcinoma, etc.)
- c) Actualmente el avance en el tratamiento de la infección crónica por VHC y en muchos casos el desconocimiento de su historia natural han hecho que un porcentaje importante de pacientes hayan sido tratados con fármacos eficaces en la eliminación del virus y en la mejoría de la lesión hepática.
- d) La imposibilidad de conocer en muchos casos el inicio real de la enfermedad hace casi imposible la construcción de un grupo control parejo.

Por último, debido a que en la infección crónica por VHC es necesario la presencia de un grado importante de fibrosis hepática para el desarrollo de una enfermedad hepática clínicamente relevante (cirrosis

descompensada, hepatocarcinoma), muchos autores han analizado la historia natural de la enfermedad valorando el grado de progresión de la fibrosis³. Actualmente el único método fiable para la valoración del grado de fibrosis hepática es la realización de una biopsia hepática. Los diferentes marcadores serológicos bioquímicos (γ globulina, γ glutamyl transpeptidasa, niveles de plaquetas o ferritina sérica, índices basados en la combinación de varios marcadores bioquímicos, péptido procolágeno tipo III, colágeno tipo IV, laminina, ácido hialurónico, TGF- β , metaloproteinasas o inhibidores de las metaloproteinasas) desarrollados hasta la fecha no son fiables para predecir el grado de fibrosis hepática (principalmente grados leves moderados de fibrosis) y además no han sido validados en estudios longitudinales que valoran la progresión de fibrosis.

Aunque actualmente disponemos de una serie de índices histológicos estandarizados para valorar el grado de fibrosis hepática (“*HAI-Knodell score*”, “*Knodell* modificado (*Ishak*)”, “*METAVIR score*”), éstos también presentan ciertas limitaciones:

- a) El grado de fibrosis hepática puede ser no homogénea en el hígado y, por tanto, la fibrosis observada en la muestra obtenida mediante punción puede no ser representativa de la que existe en el resto del hígado.
- b) La fiabilidad de la biopsia hepática para valorar el grado de fibrosis va a depender del tamaño de la misma. Sin embargo, en algunos pacientes e independientemente del tamaño de la muestra el grado de fibrosis es infravalorado.
- c) Además, los índices histológicos que valoran el grado de fibrosis se basan en la valoración visual de las muestras por lo que en muchos casos se observa una gran variabilidad inter e intra observador.
- d) Es probable que la progresión de la fibrosis hepática en la infección por el VHC no sea lineal de tal manera que el paso del estadio 1 al 2 de fibrosis requiera más tiempo que el paso del 3 al 4. Por lo tanto son

necesarios análisis estadísticos no paramétricos para valorar las diferencias entre el grado de fibrosis en los diferentes estudios clínicos.

La mayor parte de estas limitaciones pudieran ser solventadas mediante la realización de estudios que incluyan un elevado número de pacientes, a los que se les realice un número elevado de biopsias, analizadas de manera pareada y ciega (sin conocer la fecha de la biopsia) por un mismo observador que valore asimismo las diferencias de las mismas según los códigos de empeoramiento, no cambio o mejora.

ESTUDIOS TRANSVERSALES

Se basan en la realización de una única biopsia hepática en una población grande de pacientes. Asumiendo un modelo matemático lineal de progresión, estos estudios demuestran que el grado medio de progresión de fibrosis en la infección crónica por VHC es de 0,13 puntos *METAVIR*/año, siendo mayor en hombres (0,15 vs 0,11), en pacientes infectados después de los 50 años (0,33 vs 0,09) y bebedores (>50 g alcohol/día) (0,17 vs 0,12). Basados en estos estudios el tiempo medio de desarrollo de cirrosis en un paciente infectado por el VHC es de 30 años (13 años vs 42 años según la presencia de los factores de riesgo anteriormente mencionados).

Recientemente Poynard y col⁴ en un estudio de 2.213 pacientes han propuesto un nuevo modelo de progresión de la fibrosis en la hepatitis crónica por VHC, en el cual la fibrosis aumentaría en cuatro diferentes fases consecutivas, con mayor rapidez después de los 50 años: una primera fase en los primeros 10 años con ninguna o mínima progresión siempre que la infección no ocurra después de los 50 años o exista coinfección por otro virus (VIH, VHB); una segunda fase consecutiva de 15 años en la que la progresión de la fibrosis es lenta y estable; una tercera fase de 10 años en la que la progresión de la fibrosis es intermedia, y por último la cuarta fase en la que la progresión de la fibrosis es rápida. Con este modelo el tiempo medio de progresión de la cirrosis es de unos 40 años, siempre que la infec-

ción no ocurra en pacientes mayores de 50 años. Este modelo implica que la progresión de la fibrosis es lineal en cada fase, incrementándose de manera exponencial conforme aumenta el tiempo de infección y la edad a la que ocurre la infección. Este estudio presenta las limitaciones de escoger una población de pacientes seleccionada de diferentes estudios controlados de tratamiento antiviral, la mayor parte con una mediana de infección inferior a 20 años y una minoría con grados importantes de fibrosis (11% fibrosis en puentes, 9% cirrosis).

ESTUDIOS RETROSPECTIVOS O PROSPECTIVOS

Se basan en la realización de dos biopsias separadas retrospectivamente o prospectivamente en el tiempo, o en la valoración de eventos clínicos (cirrosis, hepatocarcinoma, éxitus por enfermedad hepática) seguidos en el tiempo de una manera retrospectiva (conocimiento de la fecha de infección según la vía sospechosa de transmisión) o prospectiva (seguimiento de pacientes a partir de un episodio de hepatitis aguda no A no B, o C). Dichos estudios se resumen en las tablas 1 y 2.

Estos estudios no obstante presentan las limitaciones de incluir aquellos pacientes con mayor expresividad clínica, elevación de transaminasas etc., un tiempo de seguimiento corto para lo que es la duración de la historia natural de la enfermedad y en muchos casos la no exclusión de factores que pudieran aumentar la gravedad de la enfermedad hepática (alcohol, coinfección, edad de infección, etc.). No obstante dan una idea de la historia natural de la enfermedad por VHC sobre todo en los primeros años de infección.

ESTUDIOS RETROSPECTIVOS-PROSPECTIVOS

Son los estudios con mayor calidad metodológica en la valoración de la historia natural de la infección por VHC. Se basan en la identificación e inclusión, retrospectivamente, de un elevado número de pacientes que desarrollaron una hepatitis aguda no A no B (la mayor parte por el VHC) dentro de otro grupo más amplio de pacientes que en algunos casos han servido de grupo control pareados en todo menos en la presencia de infección por VHC (Tabla 1). Estos pacientes posteriormente han sido seguidos prospectivamen-

Tabla 1. Estudios retrospectivos y prospectivos sobre la historia natural de la hepatitis C (modificado de Seeff y col²).

	Retrospectivos	Prospectivos	Retrospectivo-Prospectivos
Tiempo de infección	9-29 años	8-16 años	17-50 años
Desarrollo de cirrosis	17-55% (media 42%)	7-16% (media 11%)	0,3-15% (media 2,1%)
Desarrollo de hepatocarcinoma	1-23%	0,7-1,3%	0-1,9%
Muerte por enfermedad hepática	4-15%	1,3-3,7%	0-2,8%

Tabla 2. Progresión de fibrosis en tres series de pacientes con hepatitis crónica por VHC (modificado de Marcellin P y col³).

	Marcellin y col ⁵	Chany y col ⁶	Alberti y col ⁷
Número de pacientes	110	123	116
Tiempo entre las dos biopsias (años)	3,2	3,6	8,3
Proporción de pacientes según progresión			
1 punto	30%	30%	31%
2 puntos	2%	9%	15%
3 puntos	0%	0%	13%

te hasta la muerte o desarrollo de otros eventos clínicos relacionados con su enfermedad hepática. En los mismos, la probabilidad de desarrollo de cirrosis, hepatocarcinoma, o muerte por enfermedad hepática varía según las características de la población incluida⁸⁻¹⁰ (menor en niños, mujeres jóvenes), la vía de contagio (menor en los adictos a drogas por vía parenteral en comparación con la posttransfusional o adquirida en la comunidad) y el tiempo de infección. Sin embargo, estos estudios nos dan poca información sobre lo que ocurre en los pacientes jóvenes una vez transcurrida los primeros 20 años de la infección por el VHC.

Cabe destacar un estudio que incluye a su vez 3 grandes estudios de pacientes transfundidos orientados a analizar la incidencia de la hepatitis aguda postransfusional^{11,12}. Los pacientes que presentaron una hepatitis aguda no A no B, o C fueron emparejados en proporción de 2/1 con un grupo control de pacientes transfundidos sin hepatitis y seguidos durante un periodo medio de 25 años. La edad media de los pacientes incluidos era de 49 años, claramente superior a las de otras series. La mortalidad fue similar en ambos grupos (casos y controles), observándose sólo una muy discreta diferencia en cuanto a la frecuencia de muertes por enfermedad hepática (2,3 vs 1,3 y 4,1 vs 1,3% a los 18 y 23 años de seguimiento, respectivamente), sugiriendo que la causa principal de muerte en ambos grupos fue más la enfermedad por la cual se precisó la transfusión que el desarrollo de una hepatopatía relevante.

De los 202 pacientes que desarrollaron una hepatitis aguda, un 50% (103 pacientes) fueron seguidos una media de 25 años observándose que un 77% permanecían con el virus (RNA VHC positivos), un 17% tenían una serología positiva pero un RNA VHC negativo y en un 7% no había signos de infección por el VHC (ambos parámetros negativos). La mitad persistían con las transaminasas elevadas. Un 15% presentaron cirrosis en la biopsia hepática final.

Es importante destacar que los pacientes con cirrosis hepática por VHC pueden permanecer asintomáticos y sobrevivir durante periodos prolongados de tiempo. En un estudio de pacientes europeos con cirrosis por VHC sólo un 7 y 18% presentaron hepatocarcinoma y descompensación de su enfermedad hepática respectivamente a los 5 años de seguimiento¹³.

FACTORES A INFLUIR EN LA PROGRESIÓN DE LA HEPATOPATÍA PRODUCIDA POR EL VIRUS C

Si observamos la tabla 1, la probabilidad del desarrollo de cirrosis es diferente según el tipo de estudio realizado: retrospectivos 42%, prospectivos 11%, retrospectivos-prospectivos 2%. Esta diferencia no es sólo debida a la metodología del estudio sino también al diferente tiempo de seguimiento-infección, tipo de población incluida en el estudio y presencia de factores que pudieran modificar la historia natural de la enfermedad (Tabla 3)¹⁴. De todos ellos la edad a la que ocurre la infección, la edad del paciente (>50 años), la

Tabla 3. Factores que pueden modificar la progresión de la fibrosis en pacientes con infección crónica por VHC.

Factores virales	Relacionados con el huésped	Externos
Carga viral	Edad de infección	Alcohol
Genotipo	Edad	Tabaco
Quasiespecies	Sexo (hombre) Coinfección (HIV, VHB) Comorbilidad <ul style="list-style-type: none"> • Hemocromatosis o presencia del gen HFE • Esteatohepatitis • Esquistosomiasis Genéticos (HLA tipo II) Niveles de transaminasas	Contaminaciones ambientales

ingesta de alcohol (>50g/día), el sexo masculino, y la coinfección por el HIV o VHB son los factores más importantes en la progresión de la fibrosis en los pacientes con hepatopatía crónica C.

Aunque los factores virales son importantes en la predicción de la respuesta del tratamiento antiviral, actualmente no hay evidencias de que éstos influyan en la progresión de la enfermedad, si bien algunos autores han demostrado en los pacientes con signos histológicos de esteatohepatitis e infección por VHC un mayor grado de fibrosis en aquellos con genotipo 3.

El estado inmunitario del paciente es importante en la historia natural de la infección por VHC. Así se ha observado una mayor agresividad de la hepatopatía por VHC en los pacientes HIV positivos y en los pacientes postransplantados (mediana para el desarrollo de cirrosis 7 y 12 años respectivamente). Asimismo un déficit de la inmunidad celular o humoral podría ser la razón por lo que los pacientes con mayor edad presenten una mayor progresión de la fibrosis.

MARCADORES DE PROGRESIÓN DE LA FIBROSIS

Una vez conocida la historia natural de la infección por VHC y en vista a un posible tratamiento, sería interesante identificar aquellos sujetos con un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad hepática clínicamente relevante (mayor grado de fibrosis). En los diferentes estudios longitudinales los factores que mejor se han correlacionado con una mayor progresión de la fibrosis han sido la edad, los niveles de transaminasas en el momento de la biopsia o durante el seguimiento y el grado de actividad necroinflamatoria y fibrosis en la biopsia inicial^{3,6,15}.

Niveles séricos de transaminasas

Estudios transversales han demostrado que los niveles de GPT o GOT se correlacionan ligeramente con el grado de actividad necroinflamatoria y poco o nada con el grado de fibrosis. Sin embargo, los estudios longitudinales demuestran que aquellos pacientes con valores de transaminasas mayor de 2-5 veces el valor normal

desarrollan un mayor grado de fibrosis durante el seguimiento que los pacientes con transaminasas casi normales.

Un grupo de pacientes interesante son aquellos con infección por VHC (RNA VHC+) con transaminasas normales. La mayor parte de estos pacientes en la biopsia inicial presentan una actividad necroinflamatoria escasa y/o grados mínimos de fibrosis (no presentan fibrosis o ésta es mínima en un 76%). Asimismo la progresión de la fibrosis parece ser mucho menor en comparación con los pacientes con transaminasas elevadas (0,05 vs 0,13 puntos *Metavir* año). La presencia de cirrosis en estos pacientes aunque se haya descrita es excepcional (<1%) y en muchos casos puede ser diagnosticada en base de otros datos clínicos (alteración de las pruebas de función hepática, signos endoscópicos-ecográficos de hipertensión portal, plaquetopenia, etc.). Sin embargo, aproximadamente un 5% de estos pacientes presentan una elevación de transaminasas a lo largo del seguimiento y podrían por tanto desarrollar una enfermedad hepática relevante.

Actividad necroinflamatoria-fibrosis

La asociación entre la progresión de la fibrosis y el grado de actividad necroinflamatoria y fibrosis en la biopsia inicial es controvertida. Aunque estudios transversales demuestran una escasa correlación entre el grado de actividad necroinflamatoria y el grado de fibrosis inicial, estudios longitudinales con biopsias repetidas han demostrado que aquellos pacientes con mayor actividad necroinflamatoria en la biopsia inicial presentan una mayor progresión de la fibrosis. Esta discordancia en los estudios transversales y longitudinales es probablemente debida a que la inflamación y necrosis en la enfermedad por VHC son procesos dinámicos y pueden fluctuar a lo largo del tiempo. Asimismo la mayor parte de los estudios longitudinales demuestran una buena correlación entre la progresión de la fibrosis y el grado de fibrosis en la biopsia inicial. Sin embargo, muchos de estos estudios se han visto limitados al presentar la gran mayoría de los pacientes incluidos grados mínimos o no fibrosis.

Esteatosis

Estudios transversales recientes han demostrado una correlación entre el grado de esteatosis hepática y el grado de actividad necroinflamatoria y de fibrosis en pacientes con infección por el VHC. En algunos enfermos el grado de esteatosis es independiente al peso del paciente (índice de masa corporal) y se asocia a la presencia del genotipo 3 del VHC. Este hecho ha planteado la posibilidad de que la esteatosis sea consecuencia de un mayor daño celular producido por este virus. Son necesarios, no obstante estudios longitudinales que valoren si la esteatosis tiene un efecto aditivo o no en la progresión de la cirrosis en los pacientes con hepatopatía por VHC.

Conclusión

El hecho de que la hepatopatía crónica por el VHC sea actualmente la indicación más frecuente de transplante hepático y la causa más frecuente de hepatopatía en nuestro medio es probablemente reflejo de su elevada prevalencia (aproximadamente un 1,8% de la población presenta anticuerpos del VHC, 75% de ellos RNA VHC+) más

que de la verdadera agresividad de la infección por el VHC.

Basados en la literatura actual está claro que la gran mayoría de los pacientes con infección por VHC presentan una buena evolución y su calidad de vida o supervivencia se ven escasamente afectadas (Fig. 1)¹⁵. Aproximadamente un 15% de los pacientes con infección aguda por VHC lograrán aclarar el virus. Aquellos que desarrollan una infección crónica por VHC, la mayor parte permanecen asintomáticos durante años incluso décadas, aun presentando transaminasas elevadas. El curso de la progresión de la fibrosis, que en la mayor parte de los pacientes es lento e insidioso, es altamente variable. Los datos actuales sugieren que cuando la infección se inicia en la juventud (<40 años) la probabilidad de desarrollar cirrosis en los primeros 20 años de la infección es baja (2-8%). Sin embargo, parece que la infección por el VHC es más agresiva cuando ésta acontece en personas mayores (>40-50 años: 20% de cirrosis a los 20 años de la infección). Además existen otros factores que pueden acelerar el desarrollo de cirrosis en los sujetos con VHC como son la ingesta de alcohol, un

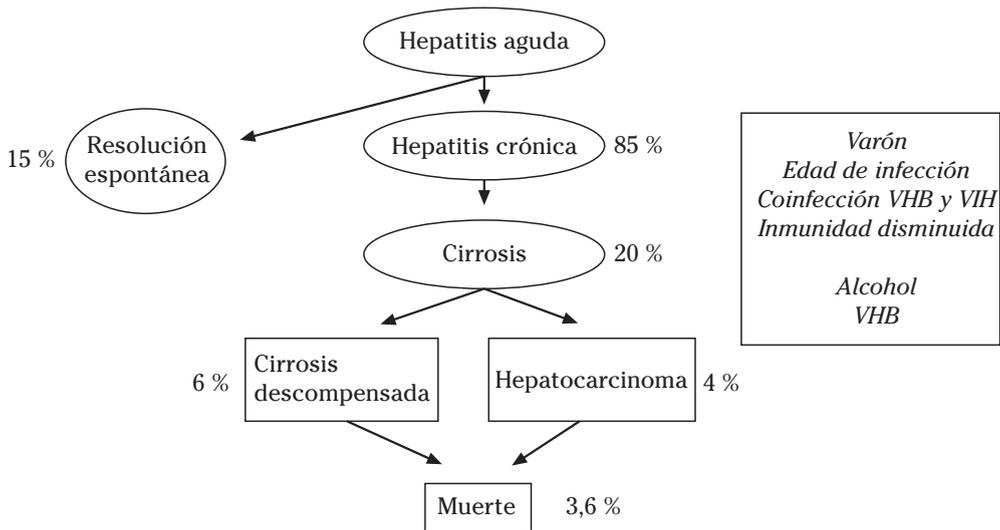


Figura 1. Historia natural de la infección por VHC y factores que pueden modificarla negativamente (modificado de Di Bisceglie y col¹⁵).

estado inmunitario alterado (HIV, pos-transplantados) o la coinfección por el VHB. Sin duda, una proporción de pacientes con VHC (probablemente <20%) desarrollarán una enfermedad hepática relevante (cirrosis, hepatocarcinoma). Sin embargo, es probable que la mayor parte de los infectados por VHC no sufran las consecuencias del desarrollo de una enfermedad hepática terminal y mueran por otras causas.

Aproximadamente un 30-40% de los pacientes con infección crónica por VHC presentan transaminasas normales⁷. Aunque la mayor parte presentan signos histológicos de hepatitis, ésta es más leve y van acompañados de menores grados de fibrosis en comparación con los pacientes con VHC y transaminasas elevadas. La progresión de la enfermedad hepática en estos pacientes es poco frecuente y cuando ocurre se produce de una manera muy lenta^{6,7}.

Actualmente y debido a las características de la propia enfermedad y a la generalización del tratamiento antiviral del VHC¹⁴, es difícil la realización de estudios prospectivos, controlados (pareados) y de largo seguimiento (décadas) que valoren la historia natural de la infección crónica por VHC. Estos estudios son necesarios sobre todo para valorar la incidencia de cirrosis y/o hepatocarcinoma en aquellos pacientes infectados en la juventud (<40 años) con más de 20 años de infección por VHC.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEEFF LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): S21-27.
2. SEEFF LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl1): S35-37.
3. MARCELLIN P, ASSELAH T, BOYER N. Fibrosis and disease progresion in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(Suppl.1): S47-56.
4. POYNARD T, RATZIU V, CHARLOTTE F, GOODMAN Z, MCHUTCHISON J, ALBRECHT J. Rates and risk factors for liver fibrosis progresion in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 730-739.
5. MARCELLIN P, AKRÈMI R, CAZALS D, BOYER N, AUPERIN A, VIDAUD D et al. Genotype 1 is associated with a slower progression of fibrosis in untreated patients with mild chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34 (Suppl 1): 159 A.
6. GHANY MG, KLEINER DE, ALTER H, DOO E, KHOKAR F, PROMRAT K et al. Progresion of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 97-104.
7. ALBERTI A, NOVENTA A, BENVEGNU L, BOCCATO S, GATTA A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis c virus infection. *Ann Intern Med* 2002; 137: 961-964.
8. SEEFF LB. The natural history of hepatitis C. A quandary. *Hepatology* 1998; 28: 1710-1711.
9. Kenny-Walsh E for Irish Hepatology Research Group. Clinical outcome after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-1233.
10. WIESE M, BERR F, LAFRENZ M, PORST H, OLSEN V. Low frequency of cirrhosis in hepatitis C (genotipe 1b) single-source outbreak in Germany: a 20 year multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 91-96.
11. SEEFF LB, BUSKELL-BALES Z, WRIGHT EC, DURAKO SJ, ALTER HJ, IBER FL et al. Long-term mortality and morbidity of transfusión-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-1911.
12. SEEFF LB, HOLLINGER FB, ALTER HJ, WRIGHT EC, CAIN CM, BUSKELL-BALES Z et al. Long-term mortality and morbidity of transfusión-associated non-A, non-B and type C hepatitis; a National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001; 33: 455-463.
13. FATTOVICH G, GISUTINA G, DEGOS F, TREMOLADA F, DIODATI G, ALMASIO P et al. Morbidity and mortality of compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472.
14. POYNARD T. Hepatitis C: somber views of natural history and optimistic views of interferon treatment. *Hepatology* 1998; 27: 1443-1444.
15. DI BISCEGLIE AM. Natural history of hepatitis C: Its Impact on Clinical Mangement. *Hepatology* 2000; 31: 1014-1018.