

Nataly Ospina Vanegas¹,
José Luis Rodríguez San
Román²,
Melisa Hernández Febles¹,
Claudio García Sánchez¹,
José María Martín Suárez³,
Elena Redondo Martínez⁴,
Leonor Olivia Hernández⁵,
María José Pena López¹

Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Factores predictores de respuesta

Servicios de ¹Microbiología, ²Digestivo, ³Medicina Interna, ⁴Anatomía Patológica y ⁵Farmacia.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Las Palmas de Gran Canaria

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la respuesta virológica sostenida (RVS) y los factores predictores de la misma en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) tratados con peginterferón alfa-2a y ribavirina.

Pacientes: Estudio retrospectivo de 272 pacientes *naïve* con infección crónica por el VHC tratados durante 24 ó 48 semanas y con seguimiento durante 24 semanas después de retirar el tratamiento.

Resultados: De los 272 pacientes, 243 completaron el tratamiento. La RVS en el análisis por intención de tratar fue del 66,5%, y en pacientes tratados 74,5%. En el análisis univariado, la RVS fue mayor en menores de 40 años (84,4%), con carga viral pretratamiento <500.000 UI/ml (86,9%), genotipo no-1 (86,4%), no cirróticos ni precirróticos (76,5%), con respuesta virológica rápida (RVR) (91,4%) y con respuesta virológica precoz (RVP) (83,8%) ($p<0.01$). El análisis multivariado mostró que solo el genotipo y la RVP influyeron en la RVS. La RVR y el grado de lesión hepática no se incluyeron en el análisis multivariado porque no se dispuso de estas variables en un alto número de pacientes.

Los VPP y VPN de la RVR fueron 91,5% y 48,7% respectivamente, de la RVP 83,8% y 95,8% y de la RVP completa 91,3% y 78,7% respectivamente.

Conclusiones: La RVS en nuestra serie fue mayor que en otros estudios. Los factores predictores de RVS fueron el genotipo y la RVP. La RVP presentó un alto VPN y la RVP completa un alto VPP.

Palabras clave: Tratamiento. Virus hepatitis C. Interferón pegilado. Ribavirina.

Treatment of chronic hepatitis C virus infection. A study of best predictors for response

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was evaluate the rate of sustained viral response (SVR) and the influence of different factors on the SVR in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection treated with pegylated interferon alfa 2a and ribavirin.

Methods: We retrospectively analysed 272 *naïve* patients with chronic hepatitis C who had been treated for 24 weeks or 48 weeks and had been followed for an additional 6 months thereafter.

Results: Out of 272 patients, 243 completed the entire treatment. The overall SVR rate in intent-to-treat analysis was 66.5% and in treated patients was 74.5%. In an univariate analysis, the SVR was associated with age <40 years (84.4%), pre-treatment viral load <500.000 IU/ml (86.9%), non-1 genotype HCV (86.4%), non cirrhosis or pre-cirrhosis (76.5%), rapid virologic response (RVR) (91.4%) and early virologic response (EVR) (83.8%). In the multivariate logistic regression analysis, the presence of an infection caused by a non-1 genotype and to achieve ERV were independent predictors of SVR. The RVR and histological stage of liver disease were not included in the multivariate analysis because these data were not available in most of the patients.

The PPV and NPV of RVR were 91.5% and 48.7% respectively, of EVR were 83.8% and 95.8% respectively and of complete EVR were 91.3% and 78.7%, respectively.

Conclusions: The SVR was higher than in other studies. The genotype and EVR were independent factors to predict the effect of antiviral therapy. The EVR had a high NPV and the complete EVR a high PPV.

Key words: Treatment. Hepatitis C virus. Pegylated interferon. Ribavirin.

Correspondencia:
María José Pena López
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
C/Barranco de la Ballena s/n
35020- Las Palmas de Gran Canaria
E-mail: mpenlopd@gobiernodecanarias.org

Teléfono: 928-44-95-18
Fax: 928-44-92-92

INTRODUCCIÓN

El tratamiento más efectivo para la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en la actualidad es la combinación de α -interferón pegilado y ribavirina durante 24-48 semanas dependiendo del genotipo¹. En los ensayos clínicos aleatorizados se han observado porcentajes de respuesta al tratamiento que oscilan entre un 54 y un 63%, aunque existen diferencias dependiendo de las características de la población, de la adherencia al mismo y de factores virológicos²⁻⁴. Es importante identificar los factores predictores de respuesta para optimizar el tratamiento en los pacientes que mejor respondan o limitar su uso en aquellos que no se beneficiaran del mismo, evitando la aparición de efectos secundarios y ahorrando costes sanitarios. Los factores predictores de respuesta no siempre se han evaluado suficientemente. Además pueden existir diferencias en la respuesta al tratamiento en los estudios clínicos aleatorizados y en la práctica clínica, en donde se puede empatizar con el individuo, mejorando el cumplimiento del mismo. Los pacientes coinfectados con el VIH⁵, los pacientes diabéticos⁶ y los que han recibido tratamientos previos⁷ presentan porcentajes de respuesta más bajos. Los factores predictores asociados a respuesta al tratamiento descritos son la edad menor de 40 años, el genotipo viral no-1, la carga viral pretratamiento baja, y el conseguir una respuesta virológica rápida al mismo, si bien existen diferencias entre las series y además no siempre se estudian todos los factores^{2-4,8-12}. Se sabe que los pacientes con genotipo 1 responden peor¹³; aunque dentro del genotipo 1 existen dos subtipos mayoritarios, el 1a y el 1b, que se consideran similares en cuanto al tratamiento y a la respuesta al mismo, a pesar de que existen pocos estudios que los comparen.

Realizamos un estudio clínico retrospectivo con el objetivo de conocer la eficacia del tratamiento con α -interferón pegilado y ribavirina en una población de pacientes no seleccionados, VIH-negativos, que no habían recibido tratamiento previo y que no presentaban otra causa de hepatopatía, y para identificar los factores predictores de respuesta en la práctica clínica habitual. Asimismo evaluamos si existen diferencias en la respuesta entre los pacientes con subtipos 1a y 1b.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con infección crónica que recibieron tratamiento entre enero de 2002 y junio de 2008 en un hospital de referencia y que no habían sido tratados previamente para la infección por el VHC. Se excluyeron del estudio los pacientes coinfectados con el VIH, el VHB o con cualquier otra causa de enfermedad hepática. No se indicó tratamiento a los pacientes con diabetes mellitus mal controlada, pacientes con cirrosis hepática descompensada, con obesidad mórbida, con trastornos psiquiátricos mayores, con anemia o trombocitopenia severa, mujeres embarazadas o en período de lactancia y pacientes con abuso activo de drogas. A todos los pacientes se les pautó tratamiento con una combinación de α -interferón pegilado 2a, a

dosis fija de 180 μ g/semana y ribavirina ajustada al peso (1.000 mg/día en pacientes con menos de 75 kg y 1200 mg/día para pacientes con más de 75 kg) durante 48 semanas en los pacientes con genotipos 1 y 4 y para los pacientes con genotipos 2 y 3, la duración del tratamiento fue de 24 semanas y la dosis de ribavirina de 800 mg/día. Todos los pacientes incluidos fueron informados de los efectos adversos del tratamiento y firmaron el consentimiento informado.

Métodos. Todos los pacientes fueron monitorizados con los niveles de alanin-aminotransferasa (ALT) y el ARN viral durante y después del tratamiento. Para valorar la eficacia del mismo se determinó la respuesta virológica rápida (RVR), la respuesta al final del tratamiento (RFT) y la respuesta virológica sostenida (RVS) definidas como la ausencia de ARN viral en suero a las 4 semanas, al final del tratamiento y a las 24 semanas de haberlo retirado respectivamente y la respuesta virológica precoz (RVP) definida como la ausencia (respuesta completa) y/o la disminución de la carga viral en al menos 2 log (respuesta parcial) a las 12 semanas de tratamiento. Se definió la recidiva por la positividad del ARN del VHC tras la obtención de una RFT y la no-respuesta cuando el ARN del VHC permanecía positivo a las 24 semanas de tratamiento o cuando la disminución de la carga viral a las 12 semanas fue inferior a 2 log.

Se consideró que el tratamiento era eficaz cuando se consiguió una RVS, por lo que ésta fue la principal variable dependiente estudiada. La RVS se analizó tanto por intención de tratar como por pacientes tratados. Se evaluaron los siguientes factores predictores de RVS en los pacientes tratados: la edad, el sexo, el genotipo viral, la carga viral plasmática pretratamiento (mayor o menor de 500.000 UI/ml), los hallazgos histológicos de la biopsia hepática en los 96 pacientes en que se realizó (40% del total), los niveles de ALT, la RVR y la RVP. Se recogieron los efectos secundarios de los pacientes que suspendieron el tratamiento.

Los niveles de ARN del VHC se midieron mediante la prueba *COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCVTM-Roche Diagnostics*. El genotipo se determinó por un ensayo de sondas en línea (*VERSANTTM HCV Genotype (LiPA)-Bayer Diagnostics*).

Análisis estadístico. Todas las variables estudiadas se incluyeron en un análisis univariante para establecer las diferencias en la RVS entre grupos. Las diferencias entre grupos fueron evaluadas con el test de Chi-cuadrado. Aquellas variables que en el análisis univariante tenían una $p < 0.20$ y aquellas consideradas relevantes en otros estudios se incluyeron en un análisis de regresión logística multivariante. También se calcularon los *odds ratio* (OR) con los intervalos de confianza al 95% (IC95) como medida de asociación. Se consideró la significación estadística cuando $p < 0.05$. Los resultados fueron analizados utilizando el programa estadístico SPSS 15.0.

RESULTADOS

En el período de estudio 272 pacientes realizaron el tratamiento, siendo 173 varones (63,3%) y la edad media de $43,6 \pm 10,0$ años (intervalo: 19-69). El genotipo predominante fue el 1

con un total de 163 casos (59,9%). De los 272 pacientes, 181 (66,5%) presentaron una RVS. En la tabla 1 se recogen las características de los pacientes y la respuesta al tratamiento por intención de tratar. Veintinueve pacientes (10,7%) abandonaron el tratamiento por la aparición de efectos secundarios, no siempre graves, recogidos en la tabla 2. El análisis de los factores predictores de RVS se realizó sobre los 243 pacientes restantes que continuaron el tratamiento.

De los 243 pacientes, 204 (83,9%) presentaron una RFT y 181 (74,5%) una RVS. De los 197 pacientes (81,1% del total) en que se realizó la carga viral al tercer mes de tratamiento, 173 (87,8%) presentaron una RVP, 150 de ellos (76,2% del total) con una RVP completa. De 97 pacientes (39,9% del total) en que se realizó la carga viral al primer mes de tratamiento, 58 (59,8%) tuvieron una RVR.

En el análisis univariado de los factores analizados predictores de respuesta se observó un mayor porcentaje de RVS de forma significativa en los pacientes menores de 40 años, en pacientes con carga viral pretratamiento inferior a 500.000 UI/ml, en pacientes con genotipo diferente de 1, en pacientes que no presentaban cirrosis o fibrosis en puente y en pacientes con RVP y con RVR (tabla 3). En el análisis de regresión logística multivariado no se incluyó la RVR ni la presencia de cirrosis o precirrosis ya que sólo dispusimos de estos datos en el 40% de los pacientes. Se observó que los pacientes con genotipo no-1 y los que presentaban una RVP tenían una mayor RVS de forma significativa en el análisis multivariado (tabla 3).

Con respecto a los pacientes tratados, la tasa de RVS varió en función del genotipo, siendo de 69,4% en el genotipo 1a, 63,7% en el genotipo 1b, 100% en el genotipo 2, 85,5% en el genotipo 3 y 81,5% en el genotipo 4. No se observaron diferencias significativas de RVS en los pacientes con subtipos 1a y 1b (p 0,577).

Respecto a los 96 pacientes con datos de biopsia hepática, las tasas de RVS variaron dependiendo del grado de fibrosis: 83,3% para pacientes con un grado de fibrosis F0, 79,2% para F1, 71,9% para F2, 64,7% de F3 y 11,4% para F4.

Cuando se estudiaron los resultados del VPP y VPN en los pacientes según el tipo de respuesta, se observó que en la RVR fueron respectivamente 91,5% y 48,7% y en la RVP fueron 83,8% y 95,8% respectivamente y cuando se analizó la RVP completa fueron respectivamente 91,3% y 78,7%.

También se realizó un segundo análisis de regresión logística para determinar que factores influían en la RVP y en el genotipo, ambos factores identificados como valores predictores independientes de RVS. Los resultados mostraron que la RVP fue superior en menores de 40 años (OR 3,726; IC95%: 1,209–11,478) y que el genotipo 1 se asoció a una mayor carga viral (OR: 3,531; IC95%: 1,714–7,275) y fue más frecuente en mujeres (OR 1,975; IC95%: 1,007–3,870).

DISCUSIÓN

En la actualidad el tratamiento antiviral recomendado para

Tabla 1	Características de los pacientes incluidos en el estudio y respuesta al tratamiento por intención de tratar.	
	Variable	Nº pacientes
		Nº (%) (n=272)
Edad (años)		
≤40	111 (40,8)	81 (72,9)
>40	161 (59,2)	100 (62,1)
Sexo		
Hombre	173 (63,6)	124 (71,7)
Mujer	99 (36,4)	57 (57,5)
Carga viral pretratamiento (UI/ml)		
≤500.000	71 (26,1)	53 (74,6)
>500.000	194 (71,3)	121 (62,3)
No datos	7 (2,6)	7 (100)
Genotipo		
1	163 (59,9)	92 (56,4)
1a	58 (21,3)	34 (58,6)
1b	105 (38,6)	58 (55,2)
2	14 (5,1)	14 (100)
3	65 (23,9)	53 (81,5)
4	30 (11,0)	22 (73,3)
ALT		
Normal	51 (18,8)	30 (58,8)
Elevada	221 (81,2)	151 (68,3)
Cirrosis/fibrosis en puente		
Sí	29 (10,7)	13 (44,8)
No	71 (26,1)	52 (73,2)
No datos	172 (63,2)	116 (58,8)
RVP		
Sí	181 (66,5)	145 (80,1)
No	33 (12,1)	1 (3,0)
No datos	58 (21,3)	35 (60,3)
RVR		
Sí	62 (22,8)	53 (85,4)
No	45 (16,5)	20 (44,4)
No datos	165 (60,7)	108 (65,4)

(%): Número (%) - ALT: Alaninaminotransferasa - RVP: Respuesta virológica precoz
RVR: Respuesta virológica rápida RVS: Respuesta virológica sostenida

la hepatitis crónica por el virus C con interferón pegilado y ribavirina en pacientes *naïve* al tratamiento logra unas tasas de respuesta superiores al 45%, dependiendo de factores virológicos, del huésped y del régimen de tratamiento empleado²⁻⁴. Sin em-

Tabla 2		Efectos secundarios en los pacientes que suspendieron el tratamiento.
Efectos secundarios	Nº (%)	
Anemia	7 (24,1)*	
Alteraciones cutáneas	6 (20,7)	
Depresión	4 (13,8)	
Hipotiroidismo	3 (10,3)	
Pancitopenia	2 (6,9)	
Astenia	2 (6,9)	
Hipertiroidismo	1 (3,4)	
Crisis epiléptica	1 (3,4)	
Oligoartritis psoriásica	1 (3,4)	
Cefalea	1 (3,4)	
Diarrea	1 (3,4)	

* 3 casos anemias graves

bargo, la duración prolongada del tratamiento, la necesidad de administrar el interferón pegilado por vía subcutánea una vez por semana, así como la presentación de efectos secundarios en forma de astenia y diversa plurisintomatología, hace que la adherencia del paciente no siempre sea óptima para obtener una respuesta eficaz. La adherencia al tratamiento, sobre todo en las primeras semanas, es fundamental para lograr una respuesta, por tanto es importante controlar los síntomas de los efectos secundarios para continuar el tratamiento hasta su finalización. El porcentaje de abandono de tratamiento por efectos adversos fue del 10,7%, semejante a otros estudios de características similares¹².

En nuestro estudio, el 66,5% de los pacientes en el análisis por intención de tratar presentó una RVS, porcentaje superior a los publicados en los ensayos aleatorizados (54–63%)²⁻⁴ y en los estudios clínicos (50–58%)^{9,10}. En los pacientes tratados la tasa de RVS fue superior (74,5%) a la de otros estudios clínicos que analizan los resultados por pacientes tratados⁸. Además, se han observado algunos factores asociados a una mayor RVS, como el genotipo diferente de 1 y el conseguir una RVP.

Con relación a las variables demográficas, existen diferencias en la respuesta respecto a la edad, más favorable en menores de 40 años^{8,9}. En nuestro estudio el tener una edad menor de 40 años fue un factor independiente de mayor RVP, factor asociado a su vez a una mayor RVS. En un trabajo se evaluó el impacto de la edad en otros factores predictores de RVS⁸, observándose como el genotipo y la lesión histológica hepática inflúan en la respuesta en función de la edad del paciente. Cuando la edad era menor de 35 años, la RVS no se vio afectada por ninguno de los factores, entre los 35 y 55 años, la RVS estaba influida por el genotipo y cuando era mayor de 55 años sólo se modificaba con el grado de daño hepático.

Con relación a las variables virológicas, el genotipo 1

fue un factor independiente de menor RVS, aunque en nuestro estudio en el análisis por intención de tratar alcanzó el 56,4%, cifra superior a la publicada en donde los porcentajes fluctuaron entre un 40 y un 52%^{3,4,10,13,14}. Asimismo, se obtuvo una RVS del 73,3% en los 30 pacientes infectados con el genotipo 4, superior a la conseguida con el genotipo 1 e inferior a la del genotipo 2 (100%) y 3 (81,5%). Esta respuesta intermedia para el genotipo 4 coincide con las series publicadas¹⁵, que han incorporado mayor número de pacientes con este genotipo. Cuando analizamos el impacto de otras variables en los pacientes con genotipo 1, se observó que la carga viral plasmática fue mayor que en los genotipos no-1, y se asociaba a una peor respuesta como previamente se ha descrito^{3,4,9,10,12}, por lo que la carga viral podría estar relacionada con el genotipo. Debido al bajo número de pacientes con genotipo distinto de 1, no se pudo analizar esta variable en el resto de los genotipos.

En nuestra serie, como en otras¹⁶, la respuesta virológica se relacionó con el daño histológico. Se obtuvo una RVS según el grado de fibrosis hepática que variaba desde un 79,3% en el estadio F0 a un 11,4% en el estadio F4. De hecho, se ha contemplado que cuando el daño hepático es leve, la RVS es similar en pacientes con genotipos 1 y no 1¹⁷. Una limitación de nuestro trabajo fue que sólo dispusimos de la biopsia hepática en 96 pacientes, por lo que no se pudo evaluar el efecto del grado de fibrosis hepática con otros factores predictivos de RVS. De hecho podría ocurrir que el porcentaje de pacientes con enfermedad hepática grave en nuestra serie sea menor al de otros estudios, ya que el 78,9% de los pacientes en los que no se realizó la biopsia hepática respondió al tratamiento, lo que podría explicar en parte el alto índice de RVS.

La respuesta al tratamiento en los primeros meses se ha considerado un factor determinante de buen pronóstico, siendo en nuestro caso la RVP un factor independiente que influyó en la RVS. Al igual que en nuestros resultados, el VPN de la RVP suele ser superior al 90%¹⁸, lo que indica que pocos pacientes que no alcancen esta respuesta van a presentar una RVS. Sin embargo, el VPP fue del 83,8%, lo que se traduce en que más de un 15% de los que finalizan el tratamiento no conseguirán una respuesta completa, por lo que este parámetro no es un factor predictor suficiente de respuesta, como ya se ha documentado previamente¹⁸. En los últimos años se ha considerado la RVR un buen predictor de RVS¹⁸, ya que el VPP supera en la mayoría de las series publicadas el 90%, similar a lo que ocurre en este estudio.

En consecuencia, la explicación posible de la mayor respuesta al tratamiento podría radicar en que las características de la población sean diferentes; a que podría existir un mayor cumplimiento terapéutico por empatía del individuo con el facultativo, al tratarse de pacientes conocidos en muchos casos durante largo tiempo por el médico prescriptor; a un adecuado manejo de los efectos adversos; y, a que en este estudio, aunque sólo se disponía de la biopsia hepática en el 39,5% de los casos, predominaba el estadio F0 y F1. Recientemente se ha descrito un nuevo marcador de buena respuesta, una variante genética de la interleucina 28B, que debería de considerarse en

Tabla 3

Características de los pacientes tratados y factores predictores de respuesta.

Variable	Nº pacientes		p univariado	p multivariado	OR (IC95)
	Nº (%) (n=243)	RVS Nº (%)			
Edad (años)					
≤40	96 (39,5)	81 (84,4)			
>40	147 (60,5)	100 (68,0)	0,004	0,211	1,778 (0,721-4,386)
Sexo					
Hombre	158 (65,0)	124 (78,5)			
Mujer	85 (35,0)	57 (67,1)	0,064	0,301	1,596 (0,659-3,895)
Carga viral pretratamiento (UI/ml)					
≤500.000	61 (25,1)	53 (86,9)			
>500.000	175 (72,0)	121 (69,1)	0,007	0,053	0,214 (0,045-1,019)
No datos	7 (2,9)	7 (100)			
Genotipo					
1	140 (57,6)	92 (65,7)			3,531 (1,714-7,275)
no-1	103 (42,4)	89 (86,4)	0,000	0,041	
ALT					
Normal	43 (17,7)	30 (69,8)			
Elevada	200 (82,3)	151 (75,5)	0,444	0,063	2,519 (0,952-6,662)
Cirrosis/fibrosis en puente					
Sí	28 (11,5)	13 (46,4)			
No	68 (28,0)	52 (76,5)	0,008	-	-
No datos	147 (60,5)	116 (78,9)			
RVP					
Sí	173 (71,2)	145 (83,8)			
No	24 (9,9)	1 (4,2)	0,000	0,000	250,826 (22,514-2794,47)
No datos	46 (18,9)	35 (76,1)			
RVR					
Sí	58 (23,9)	53 (91,4)			
No	39 (16,0)	20 (51,3)	0,000	-	-
No datos	146 (60,1)	108 (73,9)			

Nº (%): Número (%) ALT: Alaninaminotransferasa RVP: Respuesta virológica precoz RVR: Respuesta virológica rápida RVS: Respuesta virológica sostenida OR (IC95): Odds ratio (Intervalo confianza 95%)

futuros estudios en donde se evalúen los factores predictores de respuesta al tratamiento¹⁹.

Como conclusión, la RVS en nuestra población fue ligeramente superior a la publicada en otros estudios. El genotipo y la RVP fueron los dos factores predictores independientes de RVS. La edad del paciente y la carga viral pretratamiento fueron variables que influyeron en estos factores, aunque también es importante considerar la influencia del grado de fibrosis hepática en la respuesta. Estos resultados permiten apoyar las últimas propuestas²⁰ de lo que se denominan "tratamientos a la carta", ya que como la respuesta al tratamiento no sólo depende del genotipo, la duración del mismo podría modificarse en base a otros factores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49:1335-74.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
3. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared

- with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
5. Torriani FJ, Rodriguez Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50.
 6. Negro F. Insulin resistance and HCV: Will new knowledge modify clinical management?. *J Hepatol* 2006; 45: 514-9.
 7. Cammà C, Cabibbo G, Bronte F, Enea M, Licata A, Atanasio M, et al. Retreatment with pegylated interferon plus ribavirin of chronic hepatitis C non-responders to interferon plus ribavirin: A meta-analysis. *J Hepatol* 2009; 51: 675-81.
 8. Elefsiniotis IS, Pavlidis C, Ketikoglou I, Koutsounas S, Scarmeas N, Pantazis KD, et al. Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 266-70.
 9. Idrees M, Riazuddin S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naïve chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2009; jan 20; 9: 5.
 10. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonalles FL, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with perinterferon alfa-2a (40KD/ribavirin). *J Hepatol* 2005; 43:425-33.
 11. Davis GL; Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:645-52.
 12. Vergara M, Gallach M, Dalmau B, Gil M, Miquel M, Rudi N, et al. Resultados del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina para la hepatitis crónica por el virus C en la práctica clínica. Experiencia de 5 años. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 274-9.
 13. Hutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2009; 361: 580-93.
 14. Diago M, Oliveira A, Sola R, Romero-Gómez M; Moreno-Otero R, Pérez R et al. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with peginterferon-alfa 2a (40kDa) plus ribavirin under routine clinical practice in Spain: early prediction of sustained virological response rate. *Alimentary Pharmacol Ther* 2007; 25:899-906.
 15. Kamal AM, Nasser IA. Hepatitis C genotype 4: What we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008; 47: 1371-83.
 16. Lee SS, Bain VG, Peltekian K, Krajdens M, Yoshida EM, Deschenes, et al. Treating chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a (40KD) and ribavirin in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 397-408.
 17. Gheroghe L, Iacob S, Grigorescu M, Sporea I, Sirlu R, Damian D, et al. High sustained virological response rate to combination therapy in genotype 1 patients with histologically mild hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18: 51-6.
 18. Yu JW, Wang GQ, Li XG, Li AC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:832-6.
 19. Ge D, Fellay J, Thompson AL, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461:399-401.
 20. Fernández-Rodríguez C, Alonso López S. Optimización del tratamiento de la hepatitis crónica por virus C. *Gastroenterol Hepatol* 2009. doi:10.1016/j.gastrohep.2009.07.001.