

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y  
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

**Durabilidad de la Respuesta Viral Sostenida a  
Largo Plazo después de tratamiento con  
interferón pegilado alfa 2b mas ribavirina en  
población mexicana con infección por virus de  
la Hepatitis C**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS QUE  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
PRESENTA:**

**DR. RAUL ALEJANDRO CHAVEZ AYALA**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. IVAN PEREZ DIAZ**

**MEXICO, D.F.**

**FEBRERO 2012**

**Dr. Luis F. Uscanga Domínguez**

Director de Enseñanza

**Dr. Alfonso Gulías Herrero**

Profesor Titular del Curso de  
Especialización en Medicina Interna

**Dr. Iván Pérez Díaz**

Tutor de Tesis

## **Resumen**

**Introducción:** El tratamiento de la hepatitis C crónica (VHC) con Peginterferón (Peg-IFN ) mas ribavirina induce respuesta viral sostenida (RVS) en el 40-50% de los pacientes con VHC genotipo 1 y en alrededor del 80% de aquellos con genotipo 2 o 3. Sin embargo, existe poca evidencia en la literatura científica respecto al seguimiento a largo plazo de la RVS.

**Objetivo:** Evaluar la durabilidad de la RVS a largo plazo después del tratamiento con Peg-IFN alfa 2b mas ribavirina en sujetos mexicanos con hepatitis C crónica sin historia de tratamiento previo.

**Material y Métodos:** Se incluyeron 124 pacientes con hepatitis C crónica (Mujeres 54.8%, edad  $48.7 \pm 12.4$  años) que recibieron tratamiento con Peg-IFN alfa 2b a dosis de 1.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$  mas ribavirina a dosis mayores de 10.6  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ . La RVS fue determinada a las 24 semanas tras la finalización de tratamiento y se realizó una evaluación clínica, bioquímica y virológica (HCV-RNA en sangre, Quest Diagnostics, San Juan Capistrano CA, EUA) cada seis meses durante el seguimiento.

**Resultados:** Se obtuvo RVS en 41 de 99 sujetos con genotipo 1 (41.4%) así como en 21 de 25 pacientes (84%) con genotipo 2/3. En los pacientes con genotipo 1 la mediana de seguimiento tras la obtención de RVS fue de 29

meses. Ocho de los sujetos con genotipo 1 y RVS (19.5%) recibieron tratamiento prolongado por 72 semanas. Un 44.2% de estos sujetos tenían fibrosis  $\geq$  a F2 de acuerdo a la escala de Metavir en la biopsia hepática y un 7.4% eran cirróticos. En los sujetos con genotipo 2/3 la mediana de seguimiento fue de 25 meses. Se documentó una fibrosis  $\geq$  a 2 en el 44% de los sujetos con genotipo 2/3 más RVS y solo un 6.3% fueron considerados con cirrosis. No se detectó ningún sujeto con recaída (HCV-RNA en sangre positivo) durante el seguimiento.

**Conclusión:** La Respuesta Viral Sostenida tras el tratamiento con PegIFN alfa 2b más ribavirina se mantiene en la totalidad de los sujetos durante un seguimiento mayor de 24 meses tanto en genotipo 1 como en genotipo 2/3.

## **Abstract**

**Introduction:** The treatment of chronic hepatitis C (HCV) with peginterferon (Peg-IFN) plus ribavirin induced sustained viral response (SVR) in 40-50% of patients with HCV genotype 1 and about 80% of those with genotype 2 or 3. However, there is little evidence in the literature regarding long-term monitoring of the SVR.

**Aim:** To evaluate the durability of long-term SVR after treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin in Mexican subjects with chronic hepatitis C with no history of previous treatment.

**Patients and Methods:** One hundred and twenty-four patients with chronic hepatitis C infection (54.8% women, age  $48.7 \pm 12.4$  years) who were treated with Peg-IFN alpha-2b at a dose of 1.5 mg / kg / week plus ribavirin at doses of 10.6 mg / kg / day were included in this study. The SVR was determined at 24 weeks after completion of treatment and underwent clinical evaluation, biochemical and virological (HCV-RNA in blood, Quest Diagnostics, San Juan Capistrano CA, United States) every six months during follow up.

**Results:** SVR was achieved in 41 of 99 subjects with genotype 1 (41.4%) as well as in 21 of 25 patients (84%) with genotype 2/3. In patients with genotype 1, the median follow-up after obtaining SVR was 29 months. Eight of the subjects with genotype 1 SVR (19.5%) received prolonged treatment for 72 weeks. 44.2% of these subjects had fibrosis  $\geq$  F2 according to the Metavir scale

on liver biopsy and 7.4% were cirrhotic. In subjects with genotype 2/3 median follow-up was 25 months. Fibrosis  $\geq 2$  according to Metavir score was documented in 44% of subjects with genotype 2/3 more SVR and only 6.3% were classified as having cirrhosis. We not detected any subject with relapse (HCV RNA-positive in blood) during follow up.

Conclusion: Sustained Viral Response after treatment with PegIFN alfa-2b plus ribavirin is maintained in all subjects during follow-up of 24 months in both genotype 1 and genotype 2/3.

## Introducción

La infección crónica por el VHC es una de las causas principales de enfermedad hepática crónica y es la indicación más común para trasplante de hígado<sup>1,2</sup>. Se estima que más de 170 millones de personas en el mundo presentan infección crónica por VHC, siendo en adultos, una de las principales causas de cirrosis y de una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular.<sup>2</sup>

La terapia indicada para este trastorno es la combinación de PegIFN mas ribavirina,<sup>3</sup> alcanzándose una respuesta viral sostenida (RVS) en aproximadamente el 40% de los pacientes con genotipo 1.<sup>4,5</sup> Desafortunadamente, son escasas otras opciones de tratamiento para el resto de los pacientes que no logran un RVS. Se encuentran aún en investigación otras formas de tratamiento en donde se emplean inhibidores de polimerasas y proteasas aunque hasta la fecha ninguno de ellos se encuentra disponible para su uso terapéutico.

El tratamiento efectivo para la infección crónica por VHC previene las complicaciones a largo plazo tales, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. Cabe destacar que la definición de la respuesta viral sostenida ha variado a lo largo de los últimos años. En estudios tempranos, se consideraba como respondedores a aquellos sujetos con normalización de los niveles de alanino-amino transferasa (ALT) durante el tratamiento y el periodo de seguimiento (respuesta bioquímica sostenida, completa o incompleta). Actualmente, la RVS es definida como la ausencia de HCV-RNA al final del periodo de seguimiento de 6 meses después de finalizado el tratamiento. Esta

diferencia en definición de RVS permite limitar la comparación de resultados de estudios mas tempranos con tasas de recaída de 41% reportadas a 3 años de seguimiento y puede explicar los resultados de carga viral de HCV-RNA positivos observados años después del cese del tratamiento con IFN en sujetos aparentemente respondedores con niveles normales de ALT. <sup>6</sup>

Otra limitante al tratar de comparar estudios de durabilidad de la RVS es que se usan diferentes ensayos de HCV-RNA con grados variables de sensibilidad y un amplio rango en la selección de pacientes.

Las biopsias de seguimiento realizadas años después del fin del tratamiento muestran mejora histológica con una disminución significativa de la actividad inflamatoria y fibrosis en respondedores sostenidos al tratamiento con IFN solo o en combinación con ribavirina.

Aunque desde una punto de vista clínico, los pacientes que logran la RVS son considerados como curados a la infección, existen estudios recientes en donde el RNA del VHC vuelve a ser positivo después de un seguimiento a largo plazo. Sin embargo, existen diversos confusores que podrían explicar este ultimo hallazgo, como los es el hecho de haber usado diferentes definiciones de RVS, esquemas anteriores a base de monoterapia con interferón estándar. <sup>7</sup>

A pesar de todo lo anterior, se considera que existe evidencia limitada acerca de la evolución a largo plazo de los pacientes con infección crónica con VHC en quienes se ha logrado una RVS al tratamiento estándar actual con Peg-IFN y Ribavirina y, en particular, a la eventualidad de una recaída virológica tardía lo cual no ha sido evaluada en extenso. <sup>6,7</sup>

## **Objetivo**

El objetivo principal de este estudio es la durabilidad de la RVS a largo plazo después del tratamiento con Peg-IFN alfa 2b mas ribavirina en sujetos mexicanos con hepatitis C crónica sin historia de tratamiento previo.

## **Material y Métodos**

- **Población**

Se incluyeron pacientes nacidos en México, con diagnóstico de infección por VHC y sin historia de tratamiento antiviral previo, consecutivamente vistos en la consulta externa de la clínica de Hepatitis Viral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período comprendido entre junio de 2005 a junio de 2007.

Se confirmó infección por VHC así como determinación de genotipo y carga viral mediante prueba de PCR cuantitativo de HCV-RNA en sangre llevada a cabo en laboratorio de referencia (Quest Diagnostics, San Juan Capistrano CA, EUA) con punto de corte de 50 UI/mL

En caso de contar con biopsia hepática, esta fue revalorada por un patólogo de forma ciega mediante aplicación de la escala METAVIR. Una calificación  $F \geq 2$  fue considerada como significativa de fibrosis avanzada.

- **Criterios de inclusión:**

- Firma de consentimiento informado previo al inicio del estudio
- Edad mayor de 18 años
- No haber recibido tratamiento previo para la hepatitis C crónica
- Diagnóstico de hepatitis C mediante prueba positiva de HCV-RNA por PCR cuantitativo

- En caso de cirrosis hepática, deben tener una calificación de Clase A en la clasificación de Child-Pugh y cumpliendo los siguientes criterios:  
Tiempo de protrombina  $\leq$  3 segundos respecto al control, ausencia de ascitis y ausencia de encefalopatía.
  - Presencia de hepatopatía compensada que cumpla con los siguientes criterios hematológicos:
    - a) Hemoglobina  $\geq$  12 g/dL en mujeres y  $\geq$  13 g/dL en hombres
    - b) Leucocitos en sangre  $\geq$  3000  $\text{mm}^3$
    - c) Plaquetas mayores de 80 mil/ $\text{mm}^3$
    - d) Neutrófilos sanguíneos  $\geq$  1500/ $\text{mm}^3$
    - e) Bilirrubina total menor de 2 mg/dL
    - f) Albumina sérica mayor de 3 g/dL.
    - g) Creatinina sérica menor de 1.5 mg/dL
  - En caso de mujer en edad fértil, deben contar con prueba de embarazo en orina negativa previo al inicio del tratamiento.
- **Criterios de exclusión:**
    - Padecer cualquier otra hepatopatía que no sea hepatitis C crónica entre las que se incluyeron: hemocromatosis, deficiencia de alfa1 antitripsina, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, hepatopatía alcohólica y hepatopatía medicamentosa
    - Coinfección con virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

- Presencia de hepatopatía descompensada definida por la presencia de ascitis y/o encefalopatía hepática.
- Historia de carcinoma hepatocelular
- Tener condiciones médicas que pudieran interferir con la participación del paciente y/o la conclusión del estudio como: anomalías de la retina, traumatismo del SNC, Diabetes Mellitus mal controlada, etc.
- Historia de Enfermedades autoinmunes: Artritis Reumatoide, purpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, esclerodermia, psoriasis severa, crioglobulinemia clínica con vasculitis, trastornos tiroideos sintomáticos o descontrolados.
- Neumopatías crónicas
- Disfunción cardiovascular o alteraciones electrocardiográficas que a juicio del investigador sean clínicamente significativas.
- Hipersensibilidad sospechada a cualquier tipo de interferón y/o ribavirina.
- Historia de trasplante de órgano sólido
- Indicios o sospecha de cáncer o antecedentes de cáncer dentro de los últimos cinco años (con excepción de carcinoma basocelular de la piel con tratamiento adecuado)
- Presencia de adicciones al inicio de tratamiento y en los últimos 6 meses.
- Padecer cualquier otra afección que a juicio del investigador tornaría al paciente inadecuado para ingresar al estudio.

- **Diseño del Estudio**

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, recibieron tratamiento con PegIFN alfa 2b a dosis inicial de 1.5 mcg/kg/semana por vía subcutánea y Ribavirina a dosis  $> 10.6$  mg/kg/día por vía oral por un periodo de 12 semanas. En pacientes con peso menor de 65 kg se administró inicialmente 800 mg/día, de 65 a 85 kg de peso la dosis fue de 1000 mg/día y finalmente en aquellos mayores de 85 kg, la dosis diaria fue de 1200 mg/día.

Al final de este periodo se realizó nueva prueba de PCR cuantitativa para obtener la Respuesta Viral Temprana. Dependiendo de la respuesta los pacientes fueron clasificados en los siguientes grupos:

1. Respuesta Viral Temprana Completa (RVTC): La carga viral de la semana 12 es negativa por PCR cuantitativo. Este grupo continuó tratamiento hasta completar 48 semanas y a las 24 semanas postratamiento (semana 72) se determinó la RVS.
2. Respuesta Viral Temprana Parcial (RVTP) o Respondedor Lento (RL): La carga viral de la semana 12 disminuyó  $\geq 2$  log respecto a la carga viral basal aunque sin llegar a ser negativa. Este grupo continuó tratamiento hasta completar 72 semanas del mismo con determinación de RVS en la semana 96, siempre y cuando la carga viral de la semana 24 fuera negativa. En caso contrario en donde la carga viral de la semana 24 no fue negativa, se suspendió el tratamiento.
3. No Respondedor (NR): Disminución en la carga viral  $< 2$  log respecto a la basal. Este grupo suspendió el tratamiento.

En total, se hicieron determinación mediante PCR cuantitativo de HCV-RNA en las semanas 0, 12, 24, 48, 72 y 96 según correspondiera a cada caso en particular.

- **Seguimiento tras obtención de Respuesta Viral Sostenida**

Una vez confirmada la presencia de RVS, se realizó un seguimiento semestral en donde se llevó a cabo una evaluación clínica, bioquímica y virológica cada 6 meses hasta el final del estudio.

La evaluación clínica consistió en determinación de signos vitales, búsquedas de datos de descompensación hepática y un interrogatorio dirigido a la presencia de síntomas relativos a la enfermedad de base.

La evaluación bioquímica consistió en la determinación de exámenes de laboratorio rutinarios consistentes en: Biometría Hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático y tiempos de coagulación.

Asimismo, se realizó una evaluación virológica semestral en la cual se determinó PCR de VHC cuantitativo en sangre: Quest Diagnostics (San Juan Capistrano CA, EUA). COBAS®AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Test.

Esta prueba tiene un límite de detección de 43 UI/ml (1.63 log/ml). Todo resultado inferior a este límite de detección fue considerado como negativo.

- **Análisis estadístico**

Los resultados se expresan en medias y desviación estándar (DE). Para la comparación de las variables categóricas entre los grupos se utilizó prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según correspondiera y para las variables continuas se utilizó prueba t de Student o U de Mann-Whitney según

el caso. Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS versión 15 para Windows. Se consideraron resultados estadísticamente significativos con valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se evaluaron 124 pacientes con hepatitis C crónica que recibieron tratamiento con Peg-IFN alfa 2b a dosis de 1.5 µg/kg/semana mas ribavirina a dosis mayores de 10.6 mg/kg/día. El 79.8% de los sujetos tenían infección por VHC genotipo 1 (n=99) y el 20.1% infección por genotipo 2/3 (n=25).

El género femenino constituyo el 54.8% (n=68) del total de sujetos con edad de 48.7 ± 12.4 años. Las características basales de ambos grupos no demostraron diferencias significativas en cuanto a genotipo (tabla 1).

- **Genotipo 1**

En los pacientes con genotipo 1 (n=99), el género femenino constituyo el 56.6% (n=56) con edad de 48.98 ± 12,3 años. Su carga viral basal fue de  $1.93 \pm 3.2 \times 10^6$  ( $5.6 \pm 1,04$  log) y el porcentaje de fibrosis mayor o igual a 2 de acuerdo a la escala histológica de Metavir fue de 44.4% (n=44).

Se logro Respuesta Viral Temprana (RVT) en 49 sujetos (49.5%) y Respuesta Viral Sostenida (RVS) en 41 sujetos (41.4%). El 67.3% de los pacientes con RVT tuvo RVS. Ocho sujetos con RVS (19.5%) recibieron tratamiento prolongado durante 72 semanas al ser considerados como respondedores lentos.

La mediana de seguimientos en los pacientes con genotipo 1 después de lograr RVS fue de 29 meses (Min-Max: 10-44 meses) y en ningún paciente se observo recaída (HCV-RNA en sangre positivo)

- **Genotipo 2 y 3**

En los sujetos con infección por VHC genotipo 2 o 3 (n=25), el género femenino constituyó el 48% (n=12) con edad media de  $47.7 \pm 12.8$  años. Su carga viral basal fue de  $1.67 \pm 1.98 \times 10^6$  ( $5.9 \pm 0.57$  log). Un grado de fibrosis mayor o igual a 2 de acuerdo a la escala de Metavir fue observado en 11 sujetos (44%).

Se logró RVS en 21 de 25 sujetos (84%) y la mediana de seguimiento fue de 25 meses (Min-max: 13-45 meses). Al igual que en los sujetos con genotipo 1 no se observó ninguna recaída (HCV-RNA en sangre positivo)

## **Discusión**

En este grupo de pacientes mexicanos con infección por VHC genotipo 1 y 2/3 se observaron tasas de RVS del 41.4% y 84%, respectivamente, tras la aplicación de un esquema de tratamiento basado en la respuesta viral durante el mismo con PegIFN alfa2b mas ribavirina. Estas tasas de RVS son comparables a las observadas en estudios de diferentes zonas geográficas.

Pocos son los estudios que se han hecho hasta la fecha para valorar la durabilidad de la RVS en la población general y hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que se realiza en población hispana o latina.

Los estudios previos realizados en población anglosajona predominantemente, han mostrados resultados equiparables al observado en nuestro estudio (tabla 2).

En un estudio inicial australiano realizado por Desmond y cols, se estudiaron 147 sujetos con infección por VHC con genotipo 1, 2 y 3 los cuales fueron seguidos durante una media de 2.3 años y solo se demostró un caso de recaída (HCV-RNA en sangre positivo después de RVS). Cabe destacar que este estudio fueron valorados pacientes con diferentes opciones de tratamiento que incluyeron monoterapia con interferón estándar, tratamiento combinado con interferón estándar/ribavirina y PegIFN-Ribavirina. El genotipo del sujeto fue 3a antes del tratamiento y después de la RVS.<sup>6</sup>

Otro estudio llevado a cabo en Austria por Formann y cols en 180 pacientes con genotipo 1-4 no mostro ninguna recaída tras la obtención de RVS. El periodo de seguimiento fue de 29 meses y los tratamiento empleados fueron similares a los utilizados en el estudio por Desmond y cols.<sup>7</sup>

Otro estudio europeo mas reciente realizado en Italia por Giannini y cols evaluó a 231 sujetos con infección por VHC genotipo 1-4. A diferencia de los estudios previos, en esta publicación únicamente se valoraron pacientes con tratamiento a base interferón pegilado y ribavirina, situación similar a nuestro estudio. Durante un periodo de seguimiento de 164 semanas en promedio se demostraron 2 recaídas únicamente (<1%).<sup>9</sup>

Finalmente, se ha presentado a manera de cartel el estudio mas grande realizado hasta la fecha como parte de la cohorte de tratamiento con interferón pegilado 2a (Pegasys®). En este estudio multicéntrico se evaluaron 1343 sujetos con RVS tratados con PegIFN alfa 2a mas ribavirina con un tiempo de seguimiento después de RVS de 3.9 años (0.8-7.1). En total, se observaron un total de 12 sujetos con recaída del RNA del HCV en sangre (0.89%).<sup>10</sup>

Como es evidente, es nuestro estudio se observa una concordancia con lo reportado en la literatura mundial, en donde la probabilidad de recaída de la infección por VHC suele ser menor del 1% en todos los estudios realizados hasta la fecha y con periodos de seguimiento en promedio de 2 a 3 años.

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en población hispana la cual parece comportarse de manera similar a otras poblaciones en cuanto a probabilidad de recaída aun y cuando ha sido hipotetizado que esta población presenta menores tasas de RVS en general tras el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.<sup>12-18</sup>

## **Conclusión**

La Respuesta Viral Sostenida tras el tratamiento con PegIFN alfa 2b mas ribavirina se mantiene en la totalidad de los sujetos durante un seguimiento mayor de 24 meses tanto en genotipo 1 como en genotipo 2/3.

**Tabla 1. Característica basales de la población en estudio de acuerdo al genotipo**

	<b>Genotipo 1 (n = 99)</b>	<b>Genotipo 2/3 (n = 25 )</b>	<b>p</b>
<b>Género femenino (%)</b>	56 (56.6%)	12 (48%)	NS
<b>Edad (media ± DE)</b>	48.98± 12.3	47.74 ± 12.8	NS
<b>Carga Viral basal (media ± DE) UI/mL</b>	1.93 ± 3.2 x 10 <sup>6</sup>	1.67 ± 1.98 x 10 <sup>6</sup>	NS
<b>CV basal en log</b>	5.6 ± 1.04	5.9 ± 0.57	NS
<b>Fibrosis ≥ 2 (%) *</b>	44 (44.4%)	11 (44%)	NS

*DE= Desviación Estándar, NS= No significativo*

**Tabla 2. Estudios previos en donde se valora la durabilidad de la RVS en otras poblaciones.**

<b>Autor</b>	<b>País</b>	<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Recurrencia</b>
<b>Desmond CP</b>	<b>Australia</b>	<b>2006</b>	<b>147</b>	<b>2.3 años</b>	<b>1 (&lt;1%)</b>
<b>Formann E</b>	<b>Austria</b>	<b>2006</b>	<b>187</b>	<b>29 meses</b>	<b>0</b>
<b>Giannini EG</b>	<b>Italia</b>	<b>2010</b>	<b>231</b>	<b>164 semanas</b>	<b>2 (&lt;1%)</b>
<b>Swain MG</b>	<b>USA</b>	<b>2010</b>	<b>1343</b>	<b>3.9 años</b>	<b>12 (0.89%)</b>

## Referencias

1. Alter MJ y cols. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-62.
2. Detre KM, Belle SH, Lombardero M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepatitis Rev* 1996; 2: 219-28.
3. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER y cols. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485.
4. Poynard T y cols. Randomized trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
5. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J y cols. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343: 1666-72.
6. Desmond CP y cols. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *J Vir Hepat* 2006; 13:311-15.
7. Formann E y cols. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 507-11.
8. Brau , Bini EJ, Currie S y cols. Black patients with chronic hepatitis C have a lower sustained viral response rate than non-Blacks with genotype 1, but the same with genotypes 2/3 and this is not explained by

- more frequent dose reductions of interferon and ribavirin. *J Viral Hepatol* 2006; 13:242-9.
9. Giannini EG y cols. Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 502-08.
  10. Swain MG y cols. Abstract #938 presentado en el AALDS Liver Meeting 2010. <http://trs.scivee.tv/node/2384>
  11. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG y cols. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004; 350: 2265-71.
  12. Yu S, Douglass J, Qualls C, Arora S y Dunkelberg J. Response to therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C in Hispanics compared to non-hispanics whites. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1686-92.
  13. Rodriguez-Torres M , Jefers LJ , Sheikh MY *et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin in Latino and non-Latino whites with hepatitis C. *N Engl J Med* 2009; 360: 257 – 67
  14. Reddy KR, Hoofangle JH, Tong MJ, et al. Racial differences in response to therapy with interferon in chronic hepatitis C *Hepatology* 1999; 30:787–93.
  15. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peg interferon Alfa-2a and Ribavirin combination therapy in chronic Hepatitis C: a randomized study of treatment duration and Ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-55.

16. Hepburn MJ, Hepburn LM, Cantu NS, et al. Differences in treatment outcome for hepatitis C among ethnic groups. *Am J Med* 2004; 117:163–168.
17. Brown RS, Jacobson IM, Afdhal N, et al. Differences in treatment outcome to antiviral therapy based on genotype and viral load in hepatitis C genotypes 2 and 3 in the WIN-R trial. Proceedings of the Digestive Disease Week, Los Angeles, CA, May 20-25, 2006.
18. Cheung R y cols. Chronic hepatitis C in Latinos: natural history, treatment eligibility, acceptance and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2186-93.