

11215



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TITULO**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA TRIPLE CON INTERFERON  
PEGILADO ALFA 2a, RIBAVIRINA Y AMANTADINA EN COMPARACION CON  
INTERFERON PEGILADO ALFA 2a Y RIBAVIRINA EN PACIENTES CON  
HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C SIN TRATAMIENTO PREVIO.  
INFORME PRELIMINAR**

**TESIS QUE PRESENTA**

**DR. MARCELINO EDGAR DIAZ GOMEZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
GASTROENTEROLOGIA**

**ASESOR: DR. ALBERTO JUAREZ NAVARRO**



**MEXICO, D.F.**

**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Marcelino Edgar Díaz

Gómez

FECHA: 27/9/2004

FIRMA: [Firma]



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA TRIPLE CON INTERFERON  
PEGILADO ALFA 2a RIBAVIRINA Y AMANTADINA EN COMPARACION CON  
INTERFERON PEGILADO ALFA 2ª Y RIBAVIRINA EN PACIENTES CON  
HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C SIN TRATAMIENTO PREVIO.

INFORME PRELIMINAR

TESIS QUE PRESENTA

DR. MARCELINO EDGAR DIAZ GOMEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDADES EN

GASTROENTEROLOGIA

ASESOR: DR. ALBERTO JUAREZ NAVARRO

2002-216-0198

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 Suroeste Unidad de adscripción: Hospital Especialidades CMN Siglo XXI

Autor:

*Dr. Alberto Segura Moreno 5/21/98*

Apellido Paterno: Díaz Materno: Gómez Nombre: Marcelino Edgar

Matrícula \_\_\_\_\_ Especialidad: Gastroenterología Fecha Grad: 28 / 02/ 2005

Título de la tesis: EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA TRIPLE CON INTERFERON PEGILADO, RIBAVIRINA Y AMANTADINA EN COMPARACIÓN CON INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA COMO TRATAMIENTO INICIAL EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C. INFORME PRELIMINAR.

Resumen:

**Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de la triple combinación de tratamiento con Amantadina (Peginterferon alfa 2a, Ribavirina, y Amantadina) versus la combinación estándar (Peginterferon alfa 2a y Ribavirina) en pacientes sin tratamiento previo.

**Material y Métodos:** Se desarrollo un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado que incluye 150 pacientes con hepatitis crónica por VHC divididos en dos grupos. Sin embargo, el análisis del presente estudio es de 126 pacientes por contar solo en este grupo con resultados virológicos hasta la semana 24 de tratamiento. El grupo I se trato con Peginterferon alfa 2a 180 mcg/semana y Ribavirina 800mg/d (genotipo no-1) ó 1000 mg/d (con peso menor de 75 Kg. genotipo 1) ó 1200 mg/d (en genotipo 1 y peso mayor de 75 Kg.). El grupo II recibió terapia triple con Peginterferon alfa 2a 180 mcg/semana, Ribavirina 800mg/d (genotipo no-1) ó 1000 mg/d (con peso menor de 75 Kg. genotipo 1) ó 1200 mg/d (en genotipo 1 y peso mayor de 75 Kg.), y Amantadina 200 mg/d. Los pacientes con genotipo 1 recibirán el tratamiento por 48 semanas y los pacientes con genotipo No-1 por 24 semanas. Todos los pacientes tenían carga viral positiva por PCR, elevación de aminotransferasas, biopsia hepática con hepatitis crónica o cirrosis compensada (Child A), y nunca habían recibido tratamiento antiviral. La respuesta viral temprana se definió como una carga viral menor a 600 UI/ml a las 12 semanas y respuesta viral parcial si la carga viral disminuyo 2 o más logaritmos pero continuo detectable.

**Resultados:** Los resultados virológicos tempranos y a las 24 semanas se muestran en la tabla. Durante el tratamiento 4 pacientes suspendieron el mismo por presencia de efectos colaterales (2 de cada grupo y cada genotipo). El menor grado de fibrosis correlaciono con mayor respuesta. El análisis por grupos de peso e IMC en ambos grupos no mostró correlación con respuesta virológica. Sin embargo, en los grupos de menor peso e índice de masa corporal es necesario modificar la dosis de interferón en el 60% de los pacientes por presencia de efectos colaterales.

Variable	Genotipo 1		Grupo I		Grupo II	
	Grupo I N=49 Sem. 12	Grupo II N=48 Sem. 12	Genotipo 1 N=49 (74%) Sem. 24	Genotipo no 1 N=17 (26%) Sem. 24	Genotipo 1 N=48 (80%) Sem. 24	Genotipo no 1 N=12 (20%) Sem. 24
Respuesta	31 (65%)	35 (74.5%)	35 (73%)	16 (100%)	39 (83%)	11 (100%)
Resp. parcial	5 (10%)	4 (8.5%)	-	-	-	-
Sin Resp.	12 (25%)	8 (17%)	13 (27%)	0 (0%)	8 (17%)	0 (0%)

**Conclusiones:**1) A pesar de que la terapia triple muestra mejores porcentajes de respuesta no se documenta mayor eficacia comparado con la terapia estándar a las 24 semanas de tratamiento (p: NS). No obstante, habrá que esperar los resultados finales de respuesta sostenida. 2) A menor grado de fibrosis se documenta mejor respuesta. 3) La necesidad de modificar la dosis de interferón pegilado es más frecuente en los grupos de menor peso e índice de masa corporal. 4) Los efectos colaterales son similares en ambos grupos.

Palabras Clave:

- 1) Hepatitis C      2) Tratamiento      3) Interferon pegilado
- 4) Ribavirina      5) Amantadina      Pags. 30      Ilus. 12

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)  
(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: CL  
Tipo de Diseño: CI  
Tipo de Estudio: TE 3C

**DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES**  
**JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI**

**DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE**  
**PROFESORA DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA**  
**JEFE DE DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI.**

**DR. ALBERTO JUÁREZ NAVARRO**  
**ASESOR DE TESIS**  
**GASTROENTEROLOGIA**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI.**

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.  
C.M.N. SIGLO XXI  
HOSP. DE ESPECIALIDADES  
**RECIBIDO**  
27 SEP 2004  
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

## INDICE

Registro Nacional de Tesis	2
Indice	3
Recolección de firmas	4
Resumen	5
Introducción	6
Material y Métodos	12
Resultados	17
Discusión	24
Bibliografía	28

## RESUMEN

**Introducción:** A pesar de los avances en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC, la enfermedad persiste en un número significativo de pacientes, alcanzando la terapia doble una respuesta viral sostenida en promedio de 54-56%. Actualmente se estudian nuevos antivirales que permitan mejorar las tasas de respuesta al tratamiento convencional. La terapia triple con amantadina en la hepatitis crónica por VHC es controvertido, dado que hay estudios que informan hasta un 65% de respuesta viral sostenida y otros no muestran ningún beneficio al adicionar la misma a la terapia convencional.

**Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de la triple combinación de tratamiento con Amantadina (Peginterferon alfa 2a, Ribavirina, y Amantadina) versus la combinación estándar (Peginterferon alfa 2a y Ribavirina) en pacientes sin tratamiento previo.

**Material y Métodos:** Se desarrolló un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado que incluye 150 pacientes con hepatitis crónica por VHC divididos en dos grupos. Sin embargo, el análisis del presente estudio es de 126 pacientes por contar solo en este grupo con resultados virológicos hasta la semana 24 de tratamiento. El grupo I se trató con Peginterferon alfa 2a 180 mcg/semana y Ribavirina 800mg/d (genotipo no-1) ó 1000 mg/d (con peso menor de 75 Kg. genotipo 1) ó 1200 mg/d (en genotipo 1 y peso mayor de 75 Kg.). El grupo II recibió terapia triple con Peginterferon alfa 2a 180 mcg/semana, Ribavirina 800mg/d (genotipo no-1) ó 1000 mg/d (con peso menor de 75 Kg. genotipo 1) ó 1200 mg/d (en genotipo 1 y peso mayor de 75 Kg.), y Amantadina 200 mg/d. Los pacientes con genotipo 1 recibirán el tratamiento por 48 semanas y los pacientes con genotipo No-1 por 24 semanas. Todos los pacientes tenían carga viral positiva por PCR, elevación de aminotransferasas, biopsia hepática con hepatitis crónica o cirrosis compensada (Child A), y nunca habían recibido tratamiento antiviral. La respuesta viral temprana se definió como una carga viral menor a 600 UI/ml a las 12 semanas y respuesta viral parcial si la carga viral disminuyó 2 o más logaritmos pero continuo detectable.

**Resultados** Los resultados virológicos tempranos y a las 24 semanas se muestran en la tabla. Durante el tratamiento 4 pacientes suspendieron el mismo por presencia de efectos colaterales (2 de cada grupo y cada genotipo). El menor grado de fibrosis correlaciono con mayor respuesta. El análisis por grupos de peso e IMC en ambos grupos no mostró correlación con respuesta virológica. Sin embargo, en los grupos de menor peso e índice de masa corporal es necesario modificar la dosis de interferón en el 60% de los pacientes por presencia de efectos colaterales.

Variable	Genotipo 1		Grupo I		Grupo II	
	Grupo I N=49 Sem. 12	Grupo II N=48 Sem. 12	Genotipo 1 N=49 (74%) Sem. 24	Genotipo no 1 N=17 (26%) Sem. 24	Genotipo 1 N=48 (80%) Sem. 24	Genotipo no 1 N=12 (20%) Sem 24
Respuesta	31 (65%)	35 (74.5%)	35 (73%)	16 (100%)	39 (83%)	11 (100%)
Resp. parcial	5 (10%)	4 (8.5%)	-	-	-	-
Sin Resp.	12 (25%)	8 (17%)	13 (27%)	0 (0%)	8 (17%)	0 (0%)

**Conclusiones:** 1) A pesar de que la terapia triple muestra mejores porcentajes de respuesta no se documenta mayor eficacia comparado con la terapia estándar a las 24 semanas de tratamiento (p: NS). No obstante, habrá que esperar los resultados finales de respuesta sostenida. 2) A menor grado de fibrosis se documenta mejor respuesta. 3) La necesidad de modificar la dosis de interferón pegilado es más frecuente en los grupos de menor peso e índice de masa corporal. 4) Los efectos colaterales son similares en ambos grupos.

## INTRODUCCION

La hepatitis crónica representa un creciente problema de salud pública, se estima que aproximadamente 170 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el virus de hepatitis C. Aproximadamente el 76% tienen RNA VHC detectable en suero y 25% progresan a una enfermedad hepática terminal <sup>1,2</sup>.

En 1986 se informó que el interferón alfa podría ser efectivo para el tratamiento de la hepatitis crónica C, ya que era capaz de normalizar los valores de alanina transferasa y mejorar la lesión histológica <sup>3</sup>. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos en 1996 aprobó el interferón alfa 2a recombinante para el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C. Los primeros estudios utilizando interferón alfa 3 MU/ 3 veces por semana por 24 semanas, documentaron un porcentaje de respuesta virológica sostenida del 10%<sup>4</sup>, posteriormente se prolongó el tratamiento a 48 semanas con lo cual se logró un aumento hasta del 16% <sup>5</sup>. Sin embargo, a pesar de prolongar el tratamiento la respuesta aún continuo baja, motivo que se inicio la búsqueda de nuevos antivirales que asociados al interferón pudieran mejorar la respuesta. Uno de ellos que mostró mejorar la eficacia (40%) fue la Ribavirina <sup>6</sup>.

El advenimiento de la tecnología ha modificado el interferón alfa por medio de su unión a una molécula polietilenglicol permitiendo optimizar su farmacología, esto ha mejorado sus propiedades farmacocinéticas y actividad clínica antiviral. La pegilación del interferón aumenta su actividad al disminuir significativamente su tasa de depuración renal, lo cual tiene como resultado aumento en la vida

media plasmática de 4 a 40 horas aproximadamente. La vida media plasmática prolongada del interferón pegilado permite ser administrada una vez a la semana (Fig. 1) <sup>7,8</sup>.

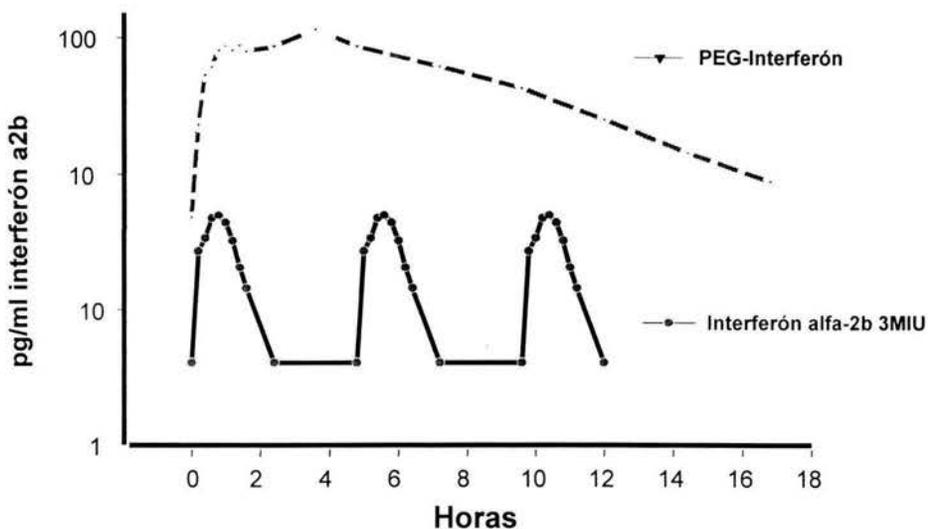


Figura 1. Farmacodinamia del interferón estándar y pegilado.

El interferón pegilado comparado con interferón estándar en monoterapia presenta porcentaje de respuesta virológica sostenida de 39% vs. 19% respectivamente; al combinarlo con ribavirina mejora el porcentaje de respuesta hasta un 63% (fig. 2) <sup>8,9</sup>.

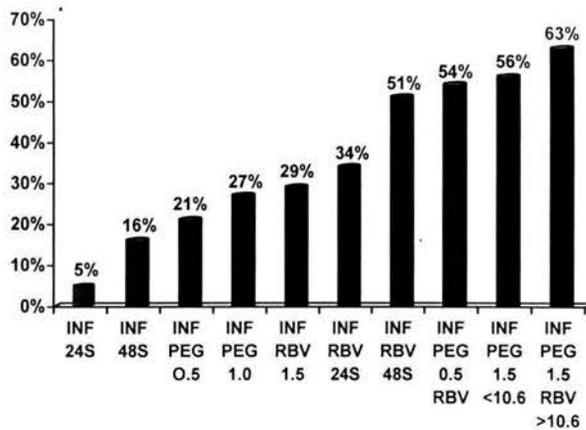


Figura 2. Evolución terapéutica y respuesta virológica sostenida.

En la actualidad el tratamiento de elección de los pacientes con hepatitis crónica C es la terapia combinada con ribavirina más interferón pegilado. La actividad sinérgica antiviral de la ribavirina e inmunomoduladora del interferón pegilado ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la hepatitis crónica C, alcanzando una respuesta virológica sostenida (RNA VHC no detectable en el suero a los 6 meses después del término del tratamiento) en aproximadamente el 50% de los pacientes tratados <sup>10</sup>. No obstante, en forma similar a la terapia combinada con interferón estándar se han informado efectos colaterales, tales como, síndrome similar a la gripe, cefalea, fatiga, fiebre, trombocitopenia, trastornos neuropsiquiátricos y cognoscitivos principalmente asociados con el uso de interferón. Así como, hemólisis, náusea, anemia, congestión nasal y prurito con la ribavirina <sup>11</sup>. En 2% de los casos se encuentran efectos secundarios graves que

incluyen la inducción de fenómenos autoinmunes (tiroiditis es la más común), depresión con riesgo suicida, convulsiones, insuficiencia renal o cardíaca, retinopatía, fibrosis pulmonar intersticial, alteraciones auditivas y sepsis <sup>11</sup>.

A pesar que el uso de la terapia combinada con interferón pegilado más ribavirina ha mejorado los porcentajes de respuesta sostenida, aún continua un numero importante de pacientes (60 -50%) que no responden a esta terapia. De manera que, en la actualidad se buscan nuevos fármacos que solos o asociados a la terapia combinada con interferón pegilado y ribavirina puedan beneficiar a este numero importante de pacientes no respondedores o aumenten los porcentajes de respuesta sostenida de la terapia de elección actual <sup>12, 13</sup>.

Se han evaluado nuevas clases de fármacos como son inhibidores de helicasas y proteasas, timosina alfa 1, zidovudina, interleucina 2, antiinflamatorios no esteroideos, así como amantadina <sup>14</sup>.

La amantadina es un agente antiviral, amino tricíclico el cual tiene actividad contra los toga, mixo, arena, flavi y coronavirus. Los mecanismos de acción conocidos de la amantadina incluyen la inhibición de un paso temprano en la replicación viral interactuando predominantemente con una proteína de la matriz viral denominada M2; la cual es requerida por el core del virión <sup>14</sup>. En 1997 se reportó un estudio piloto de 22 pacientes con hepatitis crónica C que previamente fallaron a la monoterapia con interferón, la amantadina fue efectiva en reducir la necro-inflamación, y la respuesta virológica sostenida fue de 18% <sup>15</sup>. Sin embargo, este es el único estudio que ha mostrado que la amantadina en monoterapia es eficaz y ningún otro ha logrado reproducir estos resultados <sup>16</sup>.

La combinación de interferón estándar con amantadina sin ribavirina en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C se ha estudiado pero sus resultados han sido contradictorios <sup>17</sup>. Algunos estudios mencionan que la adición de la amantadina al interferón sin ribavirina no aumenta el porcentaje de respuesta virológica sostenida, sin embargo la respuesta virológica temprana fue significativamente mayor comparado con la monoterapia con interferón <sup>18, 19</sup>. De modo que, el efecto benéfico de la adición de amantadina al interferón resulta aun controversial, en estudios controlados, doble ciego y aleatorizados en pacientes sin tratamiento previo; se observó que la amantadina aumentó la respuesta virológica sostenida numéricamente pero no es estadísticamente significativa <sup>20, 21</sup>. Se han reportado efectos adversos con el uso de amantadina y la incidencia de ellos parece estar relacionada con la dosis. Los más comunes son a nivel del sistema nervioso central como insomnio, nerviosismo, ansiedad y deterioro en la concentración en el 5 a 10% de los casos. Además a nivel gastrointestinal, la náusea es el más común que ocurre en el 10% de los casos, otros son anorexia, constipación, diarrea y boca seca <sup>14, 22, 23, 24</sup>.

Recientemente un estudio en pacientes que habían recaído o que previamente no habían respondido a la terapia con interferón estándar, evaluó la terapia antiviral triple con interferón pegilado alfa 2a, ribavirina y amantadina, comparado con terapia doble con interferón pegilado alfa 2a y ribavirina. El análisis de los pacientes con antecedente de recaída no mostró diferencia en la respuesta virológica sostenida entre ambos grupos (87% vs 88%). En los pacientes no respondedores la respuesta virológica sostenida fue del 38% vs. 30% respectivamente <sup>14</sup>.

En vista de la pobre tasa de respuesta virológica sostenida con la terapia convencional <sup>25</sup>, se han tratado de identificar factores asociados con una respuesta favorable al tratamiento, los más importantes incluyen: genotipo viral 2 o 3, bajo nivel de carga viral (menos de 1 millón de copias) y la ausencia de cirrosis en la biopsia hepática <sup>26, 27</sup>.

Por lo anterior es necesario evaluar la eficacia de la terapia triple con interferón pegilado, ribavirina y amantadina, considerando los resultados contradictorios de estudios previos con interferón estándar y haberse demostrado que el uso de interferón pegilado aumenta la respuesta virológica sostenida <sup>28, 29</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y comparativo con pacientes de la Consulta Externa de Clínica de Hepatitis.

Se incluyeron 126 pacientes mayores de 18 años de edad portadores de infección crónica por virus C en fase de hepatitis crónica o cirrosis hepática compensada (child A), que acudieron a la consulta externa de la Clínica de Hepatitis del Servicio de Gastroenterología de Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI, entre febrero del 2003 a agosto del 2004 y que cumplieron con todos los criterios de inclusión, no inclusión y exclusión señalados a continuación.

Criterios de inclusión:

1. Hombres o mujeres de edad mayor o igual de 18 años.
2. Evidencia serológica de hepatitis por virus C por una prueba de anticuerpo contra virus C por Elisa de tercera generación
3. RNA VHC detectable en suero por Roche AMPLICOR HVC MONITOR Test, v 2.0, cuantificable > 600IU/ml
4. Niveles de ALT elevados, documentado dentro de los 6 meses previos al inicio del estudio
5. No haber recibido tratamiento previo para hepatitis C
6. Biopsia hepática, si está disponible, con alteraciones compatibles con hepatitis crónica por virus C con o sin cirrosis en pacientes en quienes la biopsia no está contraindicada.
7. Enfermedad hepática compensada (Child-Pugh A)
8. Firma de consentimiento informado

-Criterios de no inclusión:

1. Embarazo. Las pacientes seleccionadas deben tener una prueba de embarazo en orina o sangre negativa, documentada dentro de las 24 horas antes de iniciar la primera dosis de tratamiento.
2. Todas las mujeres y hombres fértiles que participen en el estudio y reciban ribavirina deben usar dos métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 6 meses de haber terminado el tratamiento
3. Lactancia
4. Pacientes que continúan bebiendo alcohol.
5. Pacientes con otras causas de enfermedad hepática (por ejemplo: hemocromatosis, hepatitis autoinmune, enfermedad hepática metabólica, enfermedad hepática alcohólica, exposición a tóxicos)
6. Coinfección con hepatitis A, hepatitis B o virus de inmunodeficiencia humana.
7. Carcinoma hepatocelular.
8. Terapia previa con cualquier antiviral sistémico, anti neoplásico o agente inmunomodulador.
9. Historia o evidencia de sangrado de varices esofágicas u otras condiciones que descompensen la enfermedad hepática.

Criterios de exclusión:

1. Historia de enfermedad psiquiátrica grave, especialmente depresión.  
Enfermedad psiquiátrica grave es definida como aquella que requiere del

tratamiento con antidepresivo o tranquilizante mayor a dosis terapéuticas para ya sea depresión mayor o psicosis, por al menos tres meses en cualquier momento o una historia de la siguiente: intento suicida, hospitalización por enfermedad psiquiátrica, o un periodo de discapacidad debido a enfermedad psiquiátrica.

2. Enfermedad renal.
3. Cardiopatía descompensada o grave. Insuficiencia cardíaca NYHA clase III o IV, infarto al miocardio en los 6 meses previos al inicio del estudio, taquiarritmias ventriculares que requieren del uso de medicamentos de manera continua, angor inestable u otras enfermedades cardiovasculares graves.
4. Crisis convulsivas o historia de uso reciente de anticonvulsivos.
5. Historia de una enfermedad mediada inmunologicamente, enfermedad pulmonar crónica asociada con limitación funcional, historia de transplante de órganos.
6. Historia de enfermedad tiroidea pobremente controlada, hormona estimulante de la tiroides elevada con elevación de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea o cualquier manifestación clínica de enfermedad tiroidea.
7. Enfermedad hematológica concomitante
8. Cuenta de neutrófilos < 1500 cel/mm<sup>3</sup>
9. Cuenta de plaquetas < 150,000 cel/mm<sup>3</sup>
10. Niveles de creatinina sérica >1.5 veces el límite superior normal en el momento del escrutinio.

11. Evidencia de retinopatía severa (por ejemplo: retinitis por CMV, degeneración de la macula)

12. Evidencia de abuso de drogas.

Después de un periodo de elegibilidad de 60 días, los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento, estratificados de acuerdo a la carga viral y genotipo.

- Grupo I: Interferón pegilado alfa 2a, 180 µg una vez por semana + ribavirina 800 mgs/d (genotipo no-1) ó 1000 mgs/d (genotipo 1 y peso menor de 75 kgs) ó 1200 mgs/d (genotipo 1 y peso mayor de 75 kgs)
- Grupo II: Interferón pegilado alfa 2a, 180µg una vez por semana + amantadina 100 mg/12hrs + ribavirina 800 mgs/d (genotipo no-1) ó 1000 mgs/d (genotipo 1 y peso menor de 75 kgs) ó 1200 mgs/d (genotipo 1 y peso mayor de 75 kgs). Por un tiempo de 24 a 48 semanas dependiendo del genotipo.

Los pacientes de ambos grupos con genotipo 1 y 4 que en la semana 12 de tratamiento no presentaron una disminución de 2 o más logaritmos del RNA-VHC se les suspendió el tratamiento y se consideraron no respondedores. Los pacientes con genotipo 1 y 4 con respuesta virológica a las 12 semanas continuaron el tratamiento por 48 semanas y en los pacientes con genotipo no 1 no se efectuó carga viral hasta el final de su periodo de tratamiento (24 semanas).

El seguimiento en todos los pacientes se llevo a cabo con citas en la consulta externa durante las semanas 2, 4, 8, 16, 20, 24 y posteriormente a intervalos de 8 semanas, en cada visita se llevo a cabo un interrogatorio amplio sobre la sintomatología y posibles efectos colaterales relacionados con la terapia. Además se realizaron exámenes de rutina los cuales incluían biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático completas y determinación de carga viral.

**La eficacia se evaluó de acuerdo a los siguientes parámetros:**

**Respuesta Viral Temprana:** Carga viral indetectable (<600 UI/ml) a las 12 semanas de tratamiento.

**Respuesta Viral Parcial:** Disminuyo 2 o más logaritmos la carga viral pero no desapareció a las 12 semanas de tratamiento.

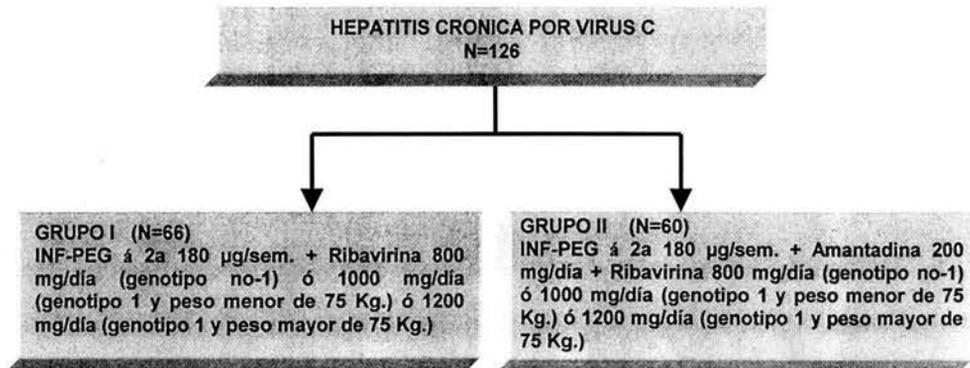
**No Respondedores:** Aumento o disminución de menos de 2 logaritmos de la carga viral con respecto a la basal a las 12 semanas de tratamiento.

**ANALISIS ESTADÍSTICO:**

Los resultados se analizaron en base a frecuencia y porcentajes, se utilizaron los métodos de X<sup>2</sup>, Mantell y Haensell para el análisis de la respuesta virológica.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 126 pacientes asignados a dos grupos en forma aleatorizada, 66 pacientes en el grupo I: interferón pegilado + ribavirina y 60 pacientes en el grupo II: Interferón pegilado + ribavirina + amantadina (Fig 3 ).



Las características demográficas, bioquímicas, serológicas e histológicas de los 126 pacientes estudiados se muestran en la tabla 1.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO I, N=66 Interferón pegilado + ribavirina	GRUPO II, N=60 Interferón pegilado + ribavirina + amantadina
Edad (años) Promedio	46 (24-68)	44 (21-63)
Sexo M/F	28 / 38	33 / 26
IMC (kg/m2) Promedio	27	27.3
Origen de infección		
Transfusión	41	32
Drogas Endovenosas	3	0
Esporádica/desconocido	22	26
ALT (UI/L) Promedio	107	99
Genotipo 1	49	48
Genotipo no-1	17	12
RNA VHC < 800,000 c/ml	34	37
RNA VHC > 800,000 c/ml	32	23
Histología		
Grado de Fibrosis		
0	17	28
1	15	14
2	1	3
3	10	2
4	7	2

TABLA 1. Características demográficas, bioquímicas, serológicas e histológicas.

## Evaluación virológica:

La respuesta virológica temprana se presentó en 65% de los pacientes del grupo I vs. el 74.5% en el grupo II. La respuesta parcial fue similar en ambos grupos y la ausencia de respuesta se observó en el 25% de los pacientes del grupo I y en el 17% del grupo II. No obstante, a pesar de tener un porcentaje mayor de respuesta el grupo con tratamiento triple no hay diferencia estadísticamente significativa sobre el grupo de terapia doble (Tabla 2). En la semana 24 los resultados se mantuvieron en forma similar (74% vs. 80%, p:NS). Todos los pacientes con genotipo no 1 de ambos grupos mostraron respuesta virológica a las 24 semanas (100%).

Variable	Genotipo 1		Grupo I		Grupo II	
	Grupo I N=49 Sem. 12	Grupo II N=48 Sem. 12	Genotipo 1 N=49 (74%) Sem. 24	Genotipo no 1 N=17 (26%) Sem. 24	Genotipo 1 N=48 (80%) Sem. 24	Genotipo no 1 N=12 (20%) Sem 24
Respuesta	31 (65%)	35 (74.5%)	35 (73%)	16 (100%)	39 (83%)	11 (100%)
Resp. parcial	5 (10%)	4 (8.5%)	-	-	-	-
Sin Resp.	12 (25%)	8 (17%)	13 (27%)	0 (0%)	8 (17%)	0 (0%)

Tabla 2. Respuesta virológica temprana y a las 24 semanas por grupo y genotipo.

## Evaluación de factores asociados a respuesta

### Fibrosis y respuesta virológica:

Se analizaron las diferentes variables asociadas al huésped que pudieran influenciar la respuesta virológica temprana. De manera que, se efectuó un análisis de correlación entre el grado de fibrosis en la biopsia hepática y la respuesta virológica a las 12 y 24 semanas en aquellos pacientes que contaban con biopsia hepática, el cual mostró evidencia clara de que a menor grado de fibrosis mayor

respuesta virológica (tabla 4). Al dividir los pacientes con respuesta virológica del grupo I genotipo 1 y grupo II genotipo 1 en dos subgrupos de acuerdo al grado de fibrosis: Subgrupo A aquellos que no presentaban fibrosis o tenían grado 1 y en subgrupo B los que tenían fibrosis 2 o mayor. Se observó que en el grupo I genotipo 1, el 76% de los pacientes se encontraba en el subgrupo A y 24% en el subgrupo B y en el grupo II genotipo 1, el 91% y 9% en el subgrupo A y B respectivamente. Este patrón fue similar a las 24 semanas, así como, en los pacientes con genotipo no 1 (tabla 5).

FIBROSIS	SEMANA 12 ( N=65)					SEMANA 24 (N=99)				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
GRUPO I GENOTIPO 1	(46%)	(30%)	(6%)	(3%)	(15%)	(51%)	(41%)	(0%)	(5%)	(3%)
GRUPO I, GENOTIPO NO 1	-	-	-	-	-	(29%)	(36%)	(0%)	(21%)	(14%)
GRUPO II GENOTIPO 1	(51%)	(40%)	(6%)	(3%)	(0%)	(51%)	(41%)	(0%)	(5%)	(3%)
GRUPO II, GENOTIPO NO 1	-	-	-	-	-	(55%)	(18%)	(27%)	(0%)	(0%)

Tabla 4. Respuesta virológica de acuerdo al grado de fibrosis

VARIABLE	SEMANA 12		SEMANA 24	
	SUBGRUPO A	SUBGRUPO B	SUBGRUPO A	SUBGRUPO B
GRUPO I GENOTIPO 1	76%	24%	92%	8%
GRUPO I GENOTIPO NO 1	-	-	65%	35%
GRUPO II GENOTIPO 1	91%	9%	92%	8%
GRUPO II GENOTIPO NO 1	-	-	73%	27%

Tabla 5 Respuesta virológica de acuerdo al subgrupo de fibrosis.

## Peso e índice de masa corporal y respuesta virológica:

En vista de que el uso de interferón pegilado alfa 2a es con una dosis estándar se realizó un análisis de correlación con el peso corporal y la respuesta virológica, donde se observó que independientemente del genotipo y esquema terapéutico la respuesta fue similar en los tres grupos de peso en la semana 12 y 24 de tratamiento (p:NS) (Tabla 6).

Variable		Peso Kg.	Semana 12			Semana 24	
			Respuesta	Respuesta parcial	No respuesta	Respuesta	No respuesta
Grupo I	Genotipo 1 (N=48)	<65 Kg.	64%	7%	29%	79%	21%
		65 a 75 Kg.	66%	8%	26%	71%	29%
		>75 Kg.	60%	30%	10%	80%	20%
	Genotipo No-1 (N=15)	<65 kg	-	-	-	100%	0%
		65 a 75 Kg.	-	-	-	0%	0%
		>75 Kg.	-	-	-	100%	0%
Grupo II	Genotipo 1 (N=47)	<65 kg	84%	16%	0%	100%	0%
		65 a 75 Kg.	71%	7%	22%	79%	21%
		>75 Kg.	70%	5%	25%	75%	25%
	Genotipo No-1 (N=11)	<65 Kg.	-	-	-	0%	0%
		65 a 75 Kg.	-	-	-	100%	0%
		>75 Kg.	-	-	-	100%	0%

Tabla 6. Relación peso y respuesta virológica al tratamiento.

Sin embargo al correlacionar el índice de masa corporal con la respuesta virológica, se observó en los pacientes del grupo I con genotipo 1; una mayor respuesta (80% y 100%) en los pacientes con un IMC mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup> para la semana 12 y 24 respectivamente. En el grupo II con genotipo 1, la respuesta fue similar en la semana 12 y 24 independientemente del grado de índice de masa corporal (p:NS). Todos los pacientes con genotipo 2 de ambos grupos respondieron (Tabla 7).

Variable		Índice Masa Corporal	Semana 12			Semana 24	
			Respuesta	Respuesta parcial	No respuesta	Respuesta	No respuesta
Grupo I	Genotipo 1	<25 Kg./m <sup>2</sup>	50%	14%	36%	64%	36%
		25 a 30 Kg./m <sup>2</sup>	67%	8%	25%	75%	25%
		>30 Kg./m <sup>2</sup>	80%	20%	0	100%	0%
	Genotipo No-1	<25 Kg./m <sup>2</sup>	-	-	-	100%	0%
		25 a 30 Kg./m <sup>2</sup>	-	-	-	100%	0%
		>30 Kg./m <sup>2</sup>	-	-	-	100%	0%
Grupo II	Genotipo 1	<25 Kg./m <sup>2</sup>	67%	20%	13%	87%	13%
		25 a 30 Kg./m <sup>2</sup>	90%	0%	20%	90%	20%
		>31 Kg./m <sup>2</sup>	58%	9%	33%	67%	33%
	Genotipo No-1	<25 Kg./m <sup>2</sup>	-	-	-	100%	0%
		25 a 30 Kg./m <sup>2</sup>	-	-	-	100%	0%
		>30 Kg./m <sup>2</sup>	-	-	-	100%	0%

Tabla 7. Relación del Índice de Masa Corporal y respuesta virológica.

#### **Aumento de ALT durante el tratamiento y respuesta virológica:**

En relación a la elevación de los niveles de ALT durante el tratamiento y la respuesta virológica temprana, en el grupo I con genotipo 1; el 79% de los pacientes que elevaron los niveles de ALT respondió al tratamiento en la semana 12 y el 78% del grupo II con genotipo 1. Sin embargo, los pacientes con genotipo 1 que no presentaron elevación de ALT en el grupo I y II, solo mostraron respuesta virológica temprana el 32% del grupo I y el 46% del grupo II. En los pacientes del grupo I y II con genotipo no 1, no se documentó elevación de ALT en relación con la respuesta virológica a las 24 semanas.

De manera que, los pacientes con genotipo 1 que no elevaron niveles de ALT tuvieron menor respuesta virológica temprana comparada con los que si elevaron los niveles de ALT (Tabla 8).

VARIABLE	ELEVACION DE ALT RESPUESTA V. TEMPRANA	SIN ELEVACION DE ALT RESPUESTA V. TEMPRANA
GRUPO I, GENOTIPO 1	79%	32%
GRUPO II, GENOTIPO I	78%	46%

Tabla 8. Relación de elevación de niveles de ALT y respuesta virológica temprana.

### Seguridad terapéutica:

Con respecto a la seguridad del tratamiento, se suspendió el tratamiento en 4 pacientes por efectos colaterales (grupo I, 3.03 %; grupo II, 3.33 %) relacionados con el interferón pegilado. Los efectos colaterales fueron similares en ambos grupos, y los más frecuentes fueron fatiga, mialgias, artralgia y cefalea.

En la siguiente tabla (9) se muestra la correlación del peso e índice de masa corporal con la necesidad de modificar la dosis de interferón y ribavirina. La dosis de interferón pegilado en los pacientes con genotipo 1 de ambos grupos fue necesario modificarla en mayor porcentaje en aquellos pacientes con IMC menor a 25 Kg./m<sup>2</sup>. Mientras que en los pacientes con genotipo no-1 en ambos grupos el mayor porcentaje fue en aquellos con IMC entre 25 a 30 Kg./m<sup>2</sup>. Se observó similitud en cuanto al peso, ya que se requirió modificar la dosis con mayor frecuencia en aquellos pacientes con peso menor de 65 Kg. en el grupo I, con genotipo 1 y no-1. El mismo patrón se observó en el grupo II con genotipo 1, dado que se modificó la dosis en un mayor porcentaje en aquellos con peso menor de 65 Kg., mientras que en los pacientes con genotipos no-1 la dosis fue necesario modificarla en los de mayor peso. La necesidad de modificar la dosis de ribavirina fue similar en ambos grupos y genotipos para los diferentes grupos de peso e índice de masa corporal.

IMC	Modificación INF-PEG	Modificación RBV	PESO (Kg.)	Modificación INF-PEG	Modificación RBV
GRUPO I GENOTIPO I	16%	14%	GRUPO I GENOTIPO I	16%	14%
<25 Kg./m <sup>2</sup>	50%	29%	<65 kg	63%	57%
25 a 30 Kg./m <sup>2</sup>	38%	29%	65 a 75 kg	38%	43%
>30 Kg./m <sup>2</sup>	13%	43%	>75 kg	0%	0%
GRUPO I GENOTIPO NO 1	6%	11%	GRUPO I GENOTIPO NO I	6%	11%
<25 Kg./m <sup>2</sup>	0%	0%	<65 kg	100%	50%
25 a 30 Kg./m <sup>2</sup>	100%	100%	65 a 75 kg	0%	0%
>30 Kg./m <sup>2</sup>	0%	0%	>75 kg	0%	50%
GRUPO II GENOTIPO I	13%	10%	GRUPO II GENOTIPO I	13%	10%
<25 Kg./m <sup>2</sup>	33%	40%	<65 kg	50%	60%
25 a 30 Kg./m <sup>2</sup>	33%	20%	65 a 75 kg	17%	0%
>30 Kg./m <sup>2</sup>	33%	40%	>75 kg	33%	40%
GRUPO II GENOTIPO NO I	7%	13%	GRUPO II GENOTIPO NO I	7%	13%
<25 Kg./m <sup>2</sup>	0%	50%	<65 kg	0%	0%
25 a 30 Kg./m <sup>2</sup>	100%	50%	65 a 75 kg	0%	50%
>30 Kg./m <sup>2</sup>	0%	0%	>75 kg	100%	50%

Tabla 9. Relación del IMC y el peso con la modificación de la dosis de interferón y ribavirina.

## DISCUSION

La historia natural de la infección por virus de la hepatitis C ha puesto en evidencia que más del 80% de los pacientes evolucionan a la hepatitis crónica y en buen número de ellos, con el paso de los años a cirrosis hepática y eventualmente al carcinoma hepatocelular <sup>1</sup>. De manera que, la infección crónica por virus de la hepatitis C es un serio problema de salud mundial, ya que representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Los primeros esquemas de tratamiento a principios de los noventa a base de interferón alfa ofrecían porcentajes de respuesta muy bajos (10%), además de una diversidad de efectos colaterales que en un número considerable de pacientes causaban el abandono del mismo <sup>3</sup>. No obstante, era el único fármaco que había demostrado tener cierto efecto sobre la infección crónica del virus C. Ante los bajos porcentajes de respuesta virológica observados con la monoterapia con interferón los estudios fueron variando las estrategias de tratamiento en cuanto a dosis y tiempo de tratamiento logrando mejorar la respuesta, sin embargo, con porcentajes de éxito aún muy bajos <sup>7, 8</sup>. De modo que, se empezó la búsqueda de nuevos fármacos que por sí solos o combinados con el interferón alfa pudieran modificar la respuesta e influir en la historia natural de la enfermedad. Durante el paso del tiempo se han probado diversos fármacos y hasta el momento actual no hay ninguno que por sí solo haya mostrado resultados superiores al interferón alfa, pero el adicionar otro antiviral (ribavirina) a este último se muestra superioridad, ya que alcanza porcentajes de respuesta virológica sostenida de un 40%, y recientemente con el desarrollo del interferón pegilado se logran respuestas de un 50 a 60% <sup>7, 8, 9</sup>. Sin embargo, a pesar de ser el tratamiento de elección en la

actualidad la terapia combinada con interferón pegilado más ribavirina no es el manejo ideal, ya que ocasiona un sin número de efectos colaterales que disminuyen la calidad de vida y además persiste un 50 a 60% de pacientes que no responden al mismo. De modo que, como fue mencionado previamente continua la búsqueda de nuevos fármacos que por si solos o asociados a la terapia actual ofrezcan mejores porcentajes de respuesta. Uno de ellos que en estudios iniciales al asociarlo a la terapia combinada con interferón estándar mostró resultados alentadores es la Amantadina <sup>14</sup>, sin embargo aparecieron reportes posteriores de que el adicionar la misma no aumentaba significativamente la respuesta virológica, de manera que, en la actualidad los informes sobre la misma son contradictorios <sup>17</sup>. Ante las mejores posibilidades de éxito con el uso de interferón pegilado más ribavirina y los informes contradictorios en relación con la adición de la amantadina a la terapia doble con interferón estándar nosotros estudiamos la eficacia y seguridad de la terapia triple con interferón pegilado alfa 2a, ribavirina y amantadina vs. la terapia de elección hasta el momento a base de interferón pegilado más ribavirina. El análisis de nuestros pacientes hasta la semana 24 da información sobre la respuesta virológica temprana; muestra que los pacientes con genotipo 1 y terapia triple con amantadina tienen una respuesta virológica superior en la semana 12 y 24 comparado con el tratamiento habitual (74.5% vs. 65% y 83% vs. 73% para las semanas respectivas). Es evidente que la respuesta virológica temprana aumenta en un 10% en los pacientes con genotipo 1 bajo tratamiento con esquema triple. Los pacientes con genotipo no 1 respondieron el 100% independiente del grupo de tratamiento, hecho probablemente este relacionado con la mayor susceptibilidad de estos genotipos al tratamiento. Estos

hallazgos están de acuerdo a estudios recientes que demuestra que agregar amantadina al tratamiento con interferón incrementa las tasas de respuesta virológica en un promedio 7.25% con rango de 3% a 12% <sup>14</sup>. No obstante, hasta este momento el análisis estadístico de nuestros datos no muestra significancia, pero si una tendencia importante de mejor respuesta en los pacientes con genotipo 1 que reciben amantadina, lo cual podría ser de trascendencia en un futuro cuando se analice el objetivo fundamental del estudio que es mejorar la respuesta virológica sostenida.

En cuanto a las variables del huésped que pudieran afectar la respuesta virológica al tratamiento, se observó que a menor grado de fibrosis en la biopsia mejores posibilidades de éxito terapéutico.

Considerando la dosis estándar del interferón pegilado alfa 2a se procedió a efectuar un análisis de correlación entre respuesta virológica temprana y los diferentes grupos de peso e índice de masa corporal, el cual muestra que la respuesta virológica temprana es independiente y similar para los diferentes grupos de peso e IMC.

Durante el análisis de los datos se observó que un porcentaje de pacientes presentó elevación de los niveles de alanino-aminotransferasa durante el curso de tratamiento y todos ellos antes de la semana 12, al correlacionar esto hallazgos con la respuesta virológica temprana se observó que el 79% y 78% de los pacientes con genotipo 1 de los grupos I y II respectivamente, que tenían respuesta virológica habían cursado con aumento en las cifras de ALT contra solo el 32% y 46% de los que no presentaron aumento de ALT de cada grupo.

En cuatro pacientes (2 de cada grupo) se suspendió el tratamiento por efectos colaterales relacionados al interferón pegilado (uno por neutropenia y 3 por malestar general intenso), hubo necesidad de modificar la dosis de interferón en los pacientes con genotipo 1 en el 16% y 13% y de ribavirina en 14% y 10% para los grupos I y II respectivamente. Sin embargo, la correlación de la modificación de dosis para interferón y ribavirina para los grupos I y II en relación con el peso e índice de masa corporal mostró que más del 50% de los pacientes en los que fue necesario modificar la dosis de interferón por efectos colaterales se encontraba en los grupos de menor peso e índice de masa corporal; hecho probablemente asociado con el uso de una dosis estándar. En relación con la ribavirina la modificación de dosis fue similar en los diferentes grupos de peso e índice de masa corporal. La dosis de amantadina no fue necesario modificarla, como en estudios previos que han mostrado que la administración de amantadina es bien tolerada y solo un pequeño porcentaje de pacientes amerita una reducción en la dosis <sup>14</sup>. El tipo de efectos colaterales fue similar en ambos grupos y los más frecuentes fueron fatiga, cefalea, mialgias y artralgias.

En conclusión: 1) A pesar de que la terapia triple muestra mejores porcentajes de respuesta no se documenta mayor eficacia estadísticamente significativa comparado con la terapia estándar a las 12 y 24 semanas de tratamiento, no obstante habrá de esperar los resultados finales de respuesta virológica sostenida. 2) A menor grado de fibrosis se documenta mejor respuesta. 3) La necesidad de modificar la dosis de interferón pegilado es más frecuente en los grupos de menor peso e índice de masa corporal. 4) Los efectos colaterales son similares en ambos grupos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lauer G, Walker B. Hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 2001; 345: 41-52.
2. Younossi Z, Mullen K, Zakko W y col. A randomized, double-blind controlled trial of interferon alpha-2b and ribavirina vs. interferon alpha-2b and amantadine for treatment of chronic hepatitis C non responder to interferon monotherapy. *Journal of hepatology*, 2001; 34: 128-134.
3. Afdhal N. The Natural History of Hepatitis C. *Seminars in Liver Disease*, 2004; 24, supl 2: 3-8.
4. Davis GL et al. Treatment of Chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial, Hepatitis Interventional Therapy Group. *The New England Journal of Medicine*, 1989; 321: 1501-1506.
5. Poynard T et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C effects of dose and duration. *Hepatology*, 1996; 24: 778-789.
6. Mchutchinson J G et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*, 1998; 339: 1485-1492.
7. Poynard T. Treatment of Hepatitis C Virus: The first decade. *Seminars in Liver Disease*, 2004; 24, supl 2: 19-24.
8. Chander G y col. Treatment of Chronic Hepatitis C: A Systematic Review, *Hepatology*, 2002; 36: S135-S144.

9. Foster G, Past, Present, and Future Hepatitis C Treatments. *Seminars in Liver Disease*, 2004; 24: 97-104.
10. Craxi A et al, Clinical Trial Results of Peginterferons in Combination with Ribavirin. *Seminars in Liver Disease*, 2003; 23, supl 1: 35-46.
11. Russo M, Fried M. Side Effects of Therapy for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*, 2003; 24: 1711-1719.
12. Caronia S, Bassendine M, Barry R, y col. Interferon plus amantadine versus interferon alone in the treatment of naive patients with chronic hepatitis C: a UK multicenter study. *Journal of Hepatology*, 2001; 35: 513-516.
13. Brillanti S, Levantesi F, Masi L. Triple antiviral therapy as a new option for patients with interferon nonresponsive chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2002; 32: 630-64.
14. Brillanti S, Role of Amantadine and Other Adjuvant Therapies in the Treatment of Hepatitis C. *Seminars in Liver Disease*, 2004; 24, supl 2: 89-95.
15. Smith JP. Treatment of Chronic Hepatitis C with Amantadine. *Digestive Disease and Science*, 1997; 42: 1681-1687.
16. Goff JS, Reveille RM, Johnson J. Treatment of chronic hepatitis C with amantadine. *Digestive Diseases and Sciences*, 2000; 45: 1389-91.
17. Craxi A, Lo Iacono. Amantadine for chronic hepatitis C: a magic bullet or yet another dead duck? *Journal of Hepatology*, 2001; 35: 527-530.
18. Taone M, Laudi C, Delmastro B, y col. Interferon and amantadine in combination as initial treatment for chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology*, 2001; 35: 517-523.

19. Zeuzem S, Teuber G, Naumann U y col. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2000; 32: 835-841.
20. Helbling B, Stamenic I, Viani F, y col. Interferon and amantadine in naïve chronic hepatitis C: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*, 2002; 35: 447-454.
21. Mangia A, Minerva N, Annese G. A randomized trial of amantadine and interferon versus interferon alone as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2001; 33: 989-993.
22. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Stanzione M y col. Interferon-alpha plus amantadine in chronic hepatitis C resistant to interferon alone: pilot randomized study. *Journal of Viral Hepatitis*, 2001; 8: 284-286.
23. Yagura M, Harada H. Treatment of chronic hepatitis C patients with amantadine. *Journal of Gastroenterology*, 2001; 36: 759-763.
24. Teuber G, Berg T, Naumann U y col. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial with interferon-alpha with and without amantadine sulphate in primary interferon-alpha nonresponders with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 2001; 8: 276-283.
25. Berg T, Naumann U, Wiedenmann B y col. Pilot study of interferon-alpha high dose induction therapy in combination with ribavirin plus amantadine for nonresponder patients with chronic hepatitis C. *Zeitschrift for Gastroenterology*, 2001; 39: 145-151.
26. Carlsson T, Lindahl K, Schwarcz R y col. HCV RNA levels during therapy with amantadine in addition to interferon and ribavirin in chronic hepatitis C

- patients with previous nonresponse or response/relapse to interferon and ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis*, 2000; 7: 409-413.
27. Khalili M, Denham C, Perrillo R. Interferon and ribavirin versus interferon and amantadine in interferon nonresponders with chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2000; 95: 1284-1289.
28. Younssi ZM, Perillo RP. The roles of amantadine, rimantadine, ursodeoxycholic acid and NSAIDs, alone or in combination with alpha-interferons, in the treatment of chronic hepatitis C. *Seminars in Liver Disease*, 1999; 19 Suppl 1: 92-102.
29. Senturk H, Mert A, Akdogan M y col. Amantadine monotherapy of chronic hepatitis C patients infected with genotype 1b. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2000; 32: 575-576.