

Seguridad de la terapia de interferón alfa 2b recombinante más ribavirina en la hepatitis crónica C

Safety of recombinant interferon alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C

Yoañ Antonio Sánchez Rodríguez^I; Enrique Arús Soler^{II}; Pedro López Saura^{III}; Hugo Nodarse Cuní^{IV}

^IEspecialista de I Grado en Gastroenterología. Instituto Nacional de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

^{II}Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Instituto Nacional de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

^{III}Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Titular. Investigador Titular. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

^{IV}Máster en Ciencias Farmacéuticas. Investigador Agregado. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la hepatitis crónica C ha adquirido rango de pandemia. El virus de la hepatitis C se ha convertido en la causa principal de hepatitis crónica, cirrosis hepática, hepatocarcinoma, y trasplante de hígado a nivel mundial.

OBJETIVO: identificar los efectos adversos asociados a la terapia combinada interferón alfa 2b recombinante más ribavirina durante la evolución del tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizado, así como los principales efectos asociados a salidas temporales o definitivas de esta terapia.

MÉTODOS: estudio de farmacovigilancia cuya serie estuvo conformada por 122 pacientes con hepatitis crónica C atendidos en el Instituto de Gastroenterología desde mayo de 2001 hasta mayo de 2006. Se utilizó interferón alfa 2b recombinante (3 millones de unidades 3 veces por semana) más ribavirina (1 000 o 1 200 mg diarios en dependencia del peso corporal) durante 48 semanas.

RESULTADOS: el 88,5 % del total de casos presentó efectos adversos; de ellos el 79,5 % correspondió al síndrome seudogripal, seguido de manifestaciones hematológicas, neuropsiquiátricas, gastrointestinales, entre otras menos frecuentes. El 6,6 % de la serie presentó salidas temporales del tratamiento por efecto adverso distinto de la anemia y 4 pacientes, salidas definitivas del estudio, tres por anemia hemolítica severa y uno con hipertiroidismo no controlable.

CONCLUSIONES: la terapia combinada interferón alfa 2b recombinante más ribavirina resulta segura, donde el mayor número de casos presentó síndrome seudogripal como efecto adverso más frecuente. Las manifestaciones hematológicas asociadas a las salidas definitivas del estudio permitieron recomendar seguimiento estricto de la hemoglobina y profundizar en el diagnóstico y tratamiento de los principales efectos adversos presentes en otros sistemas y asociados a esta terapia.

Palabras clave: Hepatitis crónica C, interferón alfa 2b, ribavirina, síndrome seudogripal, anemia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: chronic hepatitis C has reached the category of pandemic. The hepatitis C virus is the main cause of chronic hepatitis, hepatic cirrhosis, hepatocarcinoma and liver transplantation worldwide.

OBJECTIVE: to identify the side effects of a combined therapy of recombinant interferon alpha 2b plus ribavirin during the treatment and up to 8 weeks afterwards, as well as the main effects related to temporary or definitive withdrawal.

METHODS: a pharmacological surveillance study was performed in which 122 patients with chronic hepatitis C, who had been seen at the Institute of Gastroenterology from May 2001 to May 2006, were included. Recombinant interferon alpha 2b (3 million units administered 3 times a week) plus ribavirin (1 000 or 1 200 mg daily depending on the body weight) was the therapy used for 48 weeks.

RESULTS: of the total number of cases, 88.5 % had side effects; 79.5 % of which corresponded to pseudocold syndrome followed by hematological, neuropsychiatric and gastrointestinal manifestations, and other less frequent ailments. In the studied group, 6.6% had to interrupt their treatment temporarily due to some side effect different from anemia whereas 4 patients gave up the study, three affected by severe hemolytic anemia and one with uncontrollable hyperthyroidism.

CONCLUSIONS: the combined therapy of recombinant interferon alpha 2b plus ribavirin proved to be safe; the most frequent side effect was pseudocold syndrome in the majority of cases. The hematological manifestations that made the patients to give up the study led to recommend a strict follow-up of hemoglobin levels and thorough diagnosis and treatment of the main side effects found in other systems and associated to this combined therapy.

Key words: Chronic hepatitis C, interferon alpha 2b, ribavirin, pseudocold syndrome, anemia.

INTRODUCCIÓN

El cauce terapéutico de la hepatitis crónica C fluye en la actualidad satisfactoriamente, y es en esta etapa más serena, fase en que las opciones terapéuticas se han ido perfilando con más detalle a medida que se logran tasas más elevadas de respuesta virológica, cuando los especialistas se preocupan por mejorar, desde el punto de vista de la eficacia y seguridad, la combinación de fármacos antivíricos disponibles (interferón convencional, interferón pegilado, ribavirina), al aumentar las posibilidades de erradicación del virus de la hepatitis C, reducir los eventos adversos, aliviar los costes económicos, ajustar la duración del tratamiento según los genotipos y los niveles de viremia más favorables o, por el contrario, diseñar en los genotipos resistentes ensayos clínicos con dosis más altas o pautas más duraderas, ya sean precedidas o no de una fase de inducción.¹

El interferón alfa es mundialmente usado en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) con buena tolerancia y escasa presentación de eventos adversos serios. Cuando estos ocurren suelen presentarse en pacientes predispuestos con disfunción orgánica previa, por lo que la selección cuidadosa del candidato a recibir tratamiento y la observación estricta durante su permanencia en el mismo y hasta 8 semanas después de haberlo finalizado, es lo más recomendado sobre farmacovigilancia en la actualidad por instituciones reconocidas internacionalmente como el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.^{2,3}

Con el propósito de implementar en nuestro país una terapia segura para el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C se realizó este estudio con la terapia combinada interferón alfa 2b recombinante más ribavirina durante 48 semanas. Se determinó el total de efectos adversos asociados a esta terapia durante la evolución del tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizada, así como los principales efectos asociados a salidas temporales o definitivas del estudio por este motivo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de farmacovigilancia en el Instituto de Gastroenterología y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, durante el período de mayo de 2001 a mayo de 2006. Del total de pacientes que asistieron en el período señalado a la consulta externa del Servicio de Hepatología, se seleccionaron todos aquellos pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Paciente con los criterios diagnósticos de hepatitis crónica C (cifras de transaminasas, al menos, 2 veces por encima del valor normal, presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en suero, presencia de ARN-VHC en suero y daño hepático característico de hepatitis crónica según el resultado de la biopsia hepática realizada dentro de los 12 meses precedentes)
- Pacientes mayores de 18 años de edad con su consentimiento para participar en el estudio.

Se excluyeron mujeres en edad fértil que no utilizaran algún anticonceptivo no hormonal, embarazadas o que lactaran, pacientes con cualquier enfermedad crónica descompensada, cifras bajas de hemoglobina o con historia de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la terapia.

Se realizó un análisis por intención de tratar.

El interferón alfa 2b recombinante (anexo 1) se indicó a una dosis de 3 millones de Unidades, por vía intramuscular, 3 veces por semana y la ribavirina (anexo 2) se indicó 2 veces al día por vía oral hasta cumplir con la dosis total de 1 000 o 1 200 mg/día según correspondiera de acuerdo con el peso corporal, ambos durante 48 semanas.

La terapia se realizó de manera ambulatoria por lo que fue solicitada la colaboración del nivel primario de salud.

Los efectos adversos fueron anotados en cuadernos de recolección de datos, los cuales se clasificaron de acuerdo con el grado de intensidad en leves, moderados o graves. Se evaluó la relación de causalidad según la clasificación de Karch y Lasagna (escogiendo una sola opción). Las medidas adoptadas fueron definidas y recogidas como: ninguna, administración de alguna terapia farmacológica o no farmacológica, interrupción temporal o definitiva del estudio, reducción de la dosis u hospitalización.

El paciente que presentó efecto adverso grave se notificó de inmediato y provocó suspensión definitiva del tratamiento con salida del estudio.

Para las variables cualitativas se estimó la distribución de frecuencias y para el procesamiento de los datos se utilizó el Software Estadístico Profesional SPSS Versión 15.0.

RESULTADOS

En la serie, el 88,5 % de los pacientes presentó efectos adversos, y de ellos el 79.5% correspondió al denominado síndrome seudogripal. (fig.) A estas manifestaciones siguen las hematológicas, neuropsiquiátricos y gastrointestinales, junto a otras de presentación más infrecuente (tabla).

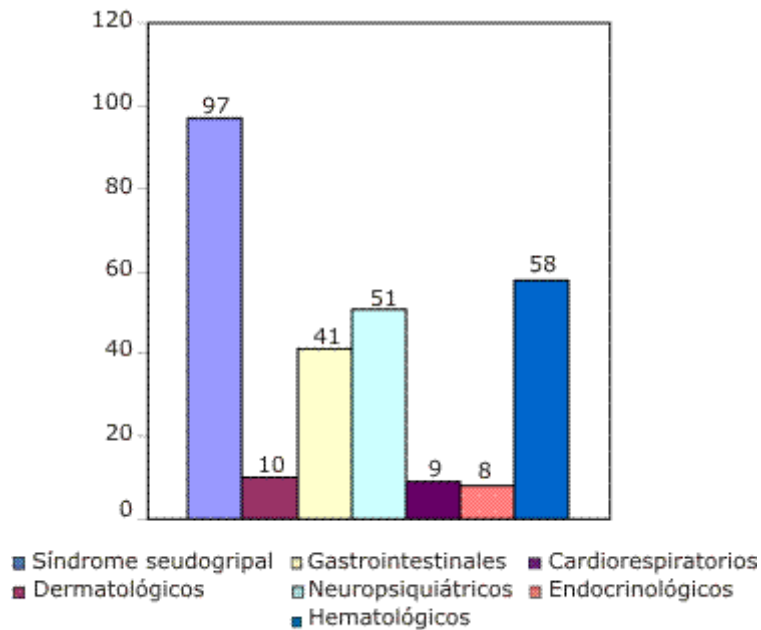


Fig. Distribución de efectos adversos.

Tabla. Presentación de efectos adversos con la terapia combinada interferón alfa 2b recombinante más ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C

Efecto adverso	No.	%
Fiebre	67	54,9
Astenia	63	51,6
Mialgia	44	36,1
Artralgia	58	47,5
Anorexia	41	33,6
Pérdida de peso	28	23,0
Cefalea	58	47,5
Vértigo	7	5,7
Náuseas	15	12,3
Estomatitis Aftosa	9	7,4
Xerostomía	18	14,8
Diarrea	6	4,9
Glositis	1	0,8
Depresión	31	25,4
Irritabilidad	28	23,0
Insomnio	28	23,0
Alopecia	36	9,5
Prurito	3	2,5
Rash	8	6,6
Disnea	8	6,6

Fuente: Cuaderno de recolección de datos.

El valor de la media correspondiente a la hemoglobina descendió de $135 \pm 1,2$ a $113,7 \pm 1,5$ g/L en el primer mes de tratamiento, para después mantenerse irregular durante el resto de la terapia. Durante el estudio, un 47,5 % de los pacientes presentó valores de hemoglobina menores de 110 g/L y un 25,4 %, inferiores a 100 g/L en, al menos, 2 determinaciones de esta variable. No se observó ningún paciente con trombocitopenia severa y el comportamiento de la serie plaquetaria a lo largo de la investigación fue bastante regular. Como no se trató a los pacientes con interferones pegilados, en quienes se describe este efecto mielosupresor como de mayor intensidad y duración, no hubo necesidad de adecuaciones terapéuticas por esta causa, incluso, en los pacientes con cirrosis hepática que representaron el 15,6 % de la casuística. Solo en el 2,4 % de pacientes hubo salida temporal por razones hematológicas.

Por otra parte, 8 casos tuvieron salida temporal por efectos adversos distintos de la anemia, lo que representa un porcentaje inferior (6,6 %) al reportado en otros estudios para estas mismas manifestaciones (12,0 %).⁴ Las razones más frecuentes por las que se hicieron dichas interrupciones (de al menos 3 días) fueron las anomalías tiroideas, dentro de las que sobresale el hipotiroidismo presente en 7 pacientes (5,7 %).

Hasta un 41,8 % de pacientes presentó trastornos neuropsiquiátricos asociados con esta terapia, como se ha reportado, incluso, en pacientes con VHC que no están

bajo tratamiento.⁵⁻⁷ Sin embargo, fue la depresión, el efecto que ocupó uno de los primeros lugares entre los desórdenes neuropsiquiátricos para un 25,4 %, lo que coincide con la mayoría de los estudios internacionales que reportan un intervalo de presentación del 10 al 40 %.⁶

Las salidas definitivas del estudio por efectos adversos estuvieron en relación con 3 pacientes con anemia hemolítica severa, con valores de hemoglobina inferiores a 85 g/L y que se notificó de inmediato, así como un caso de hipertiroidismo no controlable que fue derivado al servicio de Endocrinología. No hubo muertes durante el estudio.

DISCUSIÓN

Aunque se obtuvo un porcentaje elevado de pacientes con síndrome pseudogripal (fiebre, cefalea, vértigo, astenia, artralgia, mialgia y pérdida de peso), lo que coincide con la gran mayoría de los estudios que reportan tasa superiores al 40 %, en nuestra serie no constituyó síntoma limitante de la dosis en ningún paciente.

Sin embargo, es válido reflexionar sobre el comportamiento hematológico.

Se ha planteado que, por una parte, la ribavirina causa una anemia hemolítica reversible y dosis-dependiente pues al fosforilarse a su forma activa (ribavirina trifosfato), no puede ser hidrolizada por los hematíes, permaneciendo este complejo en el interior de la célula y aumentando su concentración hasta 60 veces más con respecto al plasma. Al asociarse una depleción de ATP, disminuyen indirectamente las defensas antioxidantes y se produce un daño oxidativo en la membrana de los hematíes que da lugar a una hemólisis extravascular en el sistema retículo-endotelial.⁸⁻¹²

Por otro lado, el interferón contribuye a la anemia por su efecto mielosupresor lo que frena la reticulocitosis compensatoria inducida por la anemia hemolítica que produce la ribavirina, aunque en menor escala, porque el empleo del interferón en monoterapia (convencional o pegilado) habitualmente no precisa reducir la dosis por anemia.⁸⁻¹² Esta podría ser la explicación asumida frente a los resultados obtenidos, aunque con la salvedad de que el comportamiento observado en nuestra serie es *sui generis* cuando lo comparamos con otros estudios donde se ha comprobado que el descenso más brusco de la hemoglobina, coincidentemente, se experimenta en las primeras 4 semanas de tratamiento, pero después, aún sin llegar a los valores iniciales, la hemoglobina se estabiliza hasta el final de la terapia. En lo que sí se coincide fue en la rápida recuperación de los valores de hemoglobina 24 semanas después de finalizado el tratamiento como se ha obtenido en otras series.^{13,14}

La media de incidencia de trastornos tiroideos reportada en estudios internacionales para el empleo del interferón en monoterapia es de un 6,6 %.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, cuando se asocia la ribavirina, dicha media de incidencia de afecciones tiroideas asociadas a la terapia asciende a un 12,1 %, y ello contrasta con nuestros resultados(6,6 %).

La asociación del VHC con la enfermedad tiroidea autoinmune continúa siendo controvertida aún en nuestros días.^{18,19} Como es conocido, el interferón alfa es uno de los factores ambientales que pueden inducir o desencadenar el comienzo de una afección tiroidea autoinmune en pacientes genéticamente predispuestos.²⁰ Se ha comprobado que es más frecuente en mujeres que en hombres con mayor

presentación del hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune que el hipertiroidismo, lo que coincide con lo observado en nuestra casuística, donde se presentó un solo caso con este último diagnóstico.^{20,21} Se ha comprobado que el interferón alfa induce mayor autorreactividad tiroidea en pacientes con hepatitis crónica C que en pacientes con hepatitis crónica B o con neoplasias cuando son tratados con interferón alfa, a pesar de que estos últimos reciben dosis más elevadas.²² Por su parte, la ribavirina tiene efectos inmunomoduladores y puede estimular el sistema inmune sinérgicamente con el interferón alfa. Los trastornos tiroideos inducidos por ambas drogas se resuelven en el 50 % de los pacientes en los 6 meses siguientes tras la suspensión del tratamiento con interferón alfa¹⁷ y el debut, aunque se ha reportado en cualquier momento de la terapia, es más frecuente en los primeros 4 meses de tratamiento, lo que coincide con los hallazgos de nuestra investigación sobre este tema.^{22,23}

Si bien, durante algunos años, al grupo de pacientes con depresión y otros desórdenes de tipo neuropsiquiátrico, a pesar de tener criterios para el empleo de la terapia antiviral, no se les incluía en los diferentes regímenes aprobados para el tratamiento de la infección crónica por VHC, en la actualidad, las últimas recomendaciones apuntan la necesidad de que estas poblaciones de pacientes reciban también tratamiento.²⁴ La mayoría de los estudios actuales reportan un intervalo de presentación del 10 al 40 %, sin que antecedentes personales o familiares de enfermedad psiquiátrica deban ser considerados predictores del desarrollo de síntomas psiquiátricos durante el tratamiento con interferón ni de la necesidad de suspender este.²⁵ En la totalidad de nuestros casos con depresión asociada a la terapia, esta fue tratada por los investigadores principales con diferentes técnicas de psicoterapia, asesoría por parte del personal entrenado para esos efectos con que se cuenta en nuestra institución y teniendo en cuenta la experiencia de otros investigadores sobre la atención de estos pacientes.^{26,27}

En general, dada la presencia de los efectos adversos reportados en este estudio, y considerando las salidas temporales y definitivas asociadas a la presencia de estos efectos, la terapia combinada interferón alfa 2b recombinante más ribavirina se considera tratamiento seguro en el tratamiento de esta enfermedad. No obstante, mención especial merecen los efectos hematológicos, muchos de los cuales estuvieron relacionados con las salidas definitivas del estudio, y por lo que se recomienda determinaciones de hemoglobina a la semana 2, 4 y después mensualmente hasta el final de la terapia. En la actualidad, se considera de gran valor estratégico profundizar en el diagnóstico y tratamiento oportuno de los efectos adversos relacionados con esta terapia, pues de ello dependerá el éxito del enfoque integral que se brinde a estos pacientes en nuestras consultas.

Anexo 1. Resumen fármaco-clínico del interferón alfa 2b recombinante

(Heberon alfa recombinante)

El Heberon alfa R tiene las características siguientes:

Forma farmacéutica: polvo liofilizado inyectable, conteniendo 1, 3, 4.5, 5, 9 o 10 x 10⁶ UI de interferón alfa-2b recombinante, presentado en bulbos herméticamente sellados y acompañado de una ampolleta de 1 mL de agua para inyección como disolvente.

Vías de administración utilizadas: intramuscular, subcutánea, endovenosa, intraperitoneal, intratecal e intralesional.

Composición (en cada bulbo)

Ingrediente activo: interferón alfa 2b humano recombinante, producido en *Escherichia coli*: en el CIGB a razón de 1, 3, 4.5, 5, 9 o 10 x 10⁶ UI

Otros ingredientes: Albúmina humana, manitol, dextrana de bajo peso molecular, cloruros de sodio y potasio y un sistema tampón de fosfatos de sodio y potasio.

Condiciones de almacenamiento: debe almacenarse a una temperatura entre 2 y 8 °C o inferior.

Presentación: estuches por 1, 5, 10 y 25 bulbos.

Acciones: todas las propiedades biológicas descritas para los interferones alfa en la literatura (antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora) han sido encontradas para el IFN alfa-2b recombinante producido en el CIGB. Estos efectos biológicos son específicos de cada especie.

Anexo 2. Resumen fármaco-clínico de la ribavirina

La ribavirina, producida por el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos tiene las características siguientes:

Nombre químico: 1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

Forma farmacéutica: Polvo blanco y cristalino, completamente soluble en agua y ligeramente soluble en alcoholes anhidros. Su fórmula empírica es C₈H₁₂N₄O₅ y su peso molecular es 244,21.

Se presenta en cápsulas de gelatina que contienen un polvo blanco. Cada cápsula contiene 200 mg de ribavirina y como ingredientes inactivos, celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, croscarmellosa sódica y estearato de magnesio. La cubierta de las cápsulas consiste en gelatina, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicón y dióxido de titanio.

Vías de administración utilizadas: oral.

Condiciones de almacenamiento: debe almacenarse a una temperatura entre 2 y 8 °C o mantenerse a temperatura ambiente bajo condiciones controladas de humedad y temperatura.

Presentación: frasco x 42 cápsulas.

Acciones: Antiviral

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno OR, Diago M. Situaciones clínicas en el manejo de las hepatitis virales. Madrid: Grupo Acción Médica; 2005. p .3-207.
2. Common Toxicity Criteria, version 2. Bethesda, Md: National Cancer Institute. 1999. Accessed Dec 15 2004. Available from <http://ctep.info.nih.gov>
3. Gervais A, Boyer N, Marcellin P. Tolerability of treatments for viral hepatitis. Drug Saf. 2001; 24(5): 375-84.

4. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V. Interferon alpha-2b alone in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1493-9.
5. Dieperink E, Willenbring M, Ho S. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psych.* 2000; 157(6):867-76.
6. Malaguarnera M, Di Fazio I, Restuccia S. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon alpha. *Neuropsychobiology.* 1998; 37:93-97.
7. Nestic Z, Delic D, Prostran M. Psychiatric adverse effects induced by recombinant interferon alpha in patients with chronic hepatitis C. *Med Pregl.* 2004 May-Jun; 57(5-6):219-26.
8. Pawlotsky JM, Dahari H, Neumann AU. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2004 Mar; 126(3): 703-14.
9. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection : role of membrane oxidative damage. *Hepatology.* 2000; 31:997-1004.
10. Soza A, Everhart JE, Ghany MG. Neutropenia during combination therapy of interferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36: 1273-9.
11. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med.* 2004 May; 71Suppl3: S17-21
12. Tod M, Farcy- Afif M, Stocco J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic and time-to-event models of ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(4): 417-28.
13. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1485-92.
14. Rebetron (combination therapy containing rebetol [Ribavirin, USP] capsules and Intron A [interferon alpha-2b, recombinant injection]) prescribing information. Kenilworth: Shering; 2001.
15. Hsieh MC, Yu ML, Chuang WL. Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol.* 2000; 142: 431-7.
16. Morisco F, Mazziotti G, Rotondi M. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 247-253.
17. Antonelli A, Ferri CL, Pamapara A. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med.* 2004; 117: 10-3.
18. Moncoucy X, Leymarie F, Delemer B. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatment in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005 Apr; 29(4): 339-45.

19. Kee KM, Lee CM, Wang JH. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;21(1 Pt 2):319-26.
20. Nadeem A, Aslam M, Khan DA, Hussain T, Khan SA. Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009 Feb;19(2):86-9.
21. Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, Bojunga J. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2009 Mar;16(3):168-77.
22. Bini EJ, Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164:2371-2376.
23. Gelu-Simeon M, Burlaud A, Young J, Pelletier G, Buffet C. Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2009 Jan 21;15(3):328-33.
24. Yoshida K, Alagbe O, Wang X. Promoter polymorphisms of the interferon-alpha receptor gene and development of interferon-induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: preliminary findings. *Neuropsychobiology*. 2005;52(2):55-61.
25. Majer M, Welberg LAM, Capuron L, Pagnoni G, Raison LCH, Hiller AH. IFN-alpha-induced motor slowing is associated with increased depression and fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Brain Behav Immun*. 2008 Aug;22(6): 870-80.
26. Musselman D, Lawson D, Gumnick J. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alpha. *N Engl J Med*. 2001;344(13):961-6.
27. Mead GE, Morley W, Campbell P, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD004366.

Recibido: 5 de octubre de 2010.

Aprobado: 13 de noviembre de 2010.

Dr. *Yoan Antonio Sánchez Rodríguez*. Instituto Nacional de Gastroenterología. Calle 25 No. 503 e/ H e I. El Vedado, Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba. Correo electrónico: yoan.sanchez@infomed.sld.cu