

Protocolo de coordinación para el tratamiento de la Hepatitis C crónica en el Medio Penitenciario

J Portilla Sogorb

Panel de Expertos GESIDA-SESP

PANEL DE EXPERTOS

Coordinadores: Pablo Saiz de la Hoya (CP Alicante 1), Enrique Ortega (Hospital General Universitario de Valencia).

Panel de expertos de la SESP: Carlos Alía (CP Navacarnero, Madrid), Julio García (CP Castellón), José de Juan Ramírez (CP Córdoba), Andrés Marco (CP Barcelona, hombres), Vicente Martín (CP Mansilla, León) y Santiago Moreno (Hospital Ramón y Cajal, socio honorario de la SESP).

Panel expertos hospitales de referencia: Víctor Asensi (Hospital Central de Asturias, Oviedo), Miguel J Aranda (Hospital de Tarrasa, Barcelona), Juan González García (Hospital La Paz, Madrid), José María Kindelán (Hospital Universitario Reina Sofía), Carlos Martín (Hospital Nuestra Señora de la Montaña, Cáceres), Joaquín Portilla (Hospital General Universitario de Alicante), Vicente Soriano (Instituto Carlos III, Madrid) y Mercè Roget (Hospital de Tarrasa, Barcelona).

INTRODUCCIÓN

En los centros penitenciarios (CP) españoles, un 33,5-46% del total de los presos son o han sido usuarios de drogas intravenosas (UDI) y como consecuencia existe una elevada prevalencia de infección por virus de la hepatitis C (VHC) [38,2-47,9%] y de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) [12,05-33,7%] en las prisiones españolas¹⁻⁵.

Alrededor del 80% de las personas con serología positiva para el VHC padecen una hepatitis C crónica (HCC) y se estima que tras 20 años de infección persistente por VHC, entre un 5 y un 25% de los pacientes pueden desarrollar cirrosis hepática y entre un 1 y un 7% desarrollarán hepatocarcinoma⁶. Diferentes factores se han definido como favorecedores de progresión a EHG: adquisición del VHC después de

los 40-55 años, la obesidad, la presencia previa de esteatosis hepática, la ingesta de alcohol, la coinfección por virus de la hepatitis B (VHB) y la coinfección por el VIH⁶⁻⁸. En pacientes coinfectados por VIH, además de los factores señalados previamente, un recuento bajo de linfocitos CD4+ y el uso de fármacos antirretrovirales se han señalado como aceleradores o protectores de fibrosis en la HCC^{9, 10}.

La elevada proporción de internos con hepatitis C crónica (HCC) en los CP españoles, sumado al elevado porcentaje de coinfección por el VIH y el aumento progresivo de la esperanza de vida en los internos con infección por el VIH, hacen suponer que la incidencia de enfermedad hepática grave (EHG) asociada a VHC aumentará de forma progresiva en los próximos años en el medio penitenciario. Por ello es necesario, en consonancia con lo que sucede en otros países¹¹ y como ya se ha sugerido en nuestro país¹², que se desarrollen programas en las prisiones españolas para el diagnóstico y tratamiento de la HCC.

PROTOCOLO PARA LA ATENCIÓN DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN INTERNOS DE CP ESPAÑOLES

Este protocolo pretende ser un documento de consenso para el tratamiento de la HCC en CP españoles, para ello se ha contado con la participación activa de médicos de CP y especialistas en enfermedades infecciosas y enfermedades del hígado de centros hospitalarios del Estado español. Los firmantes de este documento somos conscientes de la problemática que existe en muchos CP españoles para el tratamiento de ciertas enfermedades crónicas que requieren atención especializada. Por ello, este documento parte de ciertas premisas:

1. El paciente tiene derecho a ser atendido si así lo prefiere o requiere por un especialista de referen-

cia. Para ello, la administración pondrá los medios necesarios para que pueda ser atendido por un médico especialista cuando fuera necesario.

2. El control de la HCC debe ser realizado por profesionales con la adecuada preparación y formación.
3. El tratamiento de elección de la HCC puede ser controlado de forma correcta por los facultativos de prisiones con el apoyo del especialista correspondiente del hospital de referencia.
4. El grupo de asesores de este documento considera necesario que en cada centro penitenciario y en cada hospital de referencia, exista un coordinador de programas (tanto para la infección por el VIH como para la HCC) que sirva de referencia externa e interna y coordine la actuación de los profesionales respecto a estas enfermedades.
5. Igualmente los asesores de este documento consideramos muy conveniente que especialistas en determinadas enfermedades prevalentes en el medio penitenciario pasen consulta en los CP.

Este documento ha sido dividido en diferentes pasos o escalones que contemplan la prevención, diagnóstico y tratamiento de la HCC en el medio penitenciario, así como el nivel de responsabilidades de cada uno de los niveles de asistencia sanitaria.

En la lectura de esta ponencia pretendemos hacer una primera presentación del documento de consenso, en modo de resumen, y previo a la presentación oficial de los referidos protocolos. Todos aquellos profesionales interesados en el control y tratamiento de la HCC en el medio penitenciario deberán leer el documento definitivo.

1^{er} ESCALÓN

Cribado de la Infección por VHC

Realización Centro Penitenciario

A todos los internos que ingresan en un CP debe ofrecérseles la determinación voluntaria de una serología de virus A, B y C de la hepatitis, serología del VIH y la práctica de una intradermorreacción de Mantoux. Si el interno refiere antecedentes de transfusión de sangre o hemoderivados, o consumo de drogas intravenosas no sólo se ofertará, sino que además se recomendará. Si el interno no presenta marcadores de infección para el virus A o B, debe proceder a vacunarlo de forma inmediata. El diagnóstico de la infección por VHC se realizará mediante la realización de serología en el laboratorio de referencia. Todos los pacientes con serología de VHC positiva

deben ser considerados como infectados por el VHC, y se les debe ofrecer un estudio completo que incluya su seguimiento y tratamiento si procede.

2º ESCALÓN

Diagnóstico de hepatitis C crónica

Realización en el Centro Penitenciario o en el Hospital

En todos los pacientes con serología de VHC positiva se determinará:

1. ARN del VHC mediante técnicas de amplificación genética. Aquellos pacientes con resultado positivo serán diagnosticados de HCC.
2. Determinación de transaminasas (aspartato aminotransferasa –AST/GOT– y alaninotransferasa –ALT/GPT–).

Se debe realizar una valoración clínica del paciente y una exploración completa, incidiendo en la presencia de estigmas de hepatopatía crónica, visceromegalias, signos de hipertensión portal, ascitis..., etc. La presencia de alguno de estos signos sugerirán la posible existencia de una cirrosis hepática y deberá remitirse al paciente al centro hospitalario de referencia para estudio.

Los pacientes con HCC continuarán en estudio.

3º ESCALÓN

Estudio previo al inicio del tratamiento

Realización en el Centro Penitenciario

En la actualidad se considera que todos los pacientes con HCC son candidatos a recibir tratamiento. Sin embargo, su eficacia limitada y frecuente toxicidad obliga a seleccionar aquellos pacientes que van a recibir tratamiento.

En el medio penitenciario es importante considerar las siguientes condiciones:

1. Aceptación voluntaria, no condicionada, del paciente.
2. Factores regiminales. Valorar tiempo de permanencia en el centro, y la posibilidad de mantener el tratamiento si fuese excarcelado o trasladado.
3. Factores psiquiátricos. La presencia de enfermedades psiquiátricas mayores contraindica el tratamiento, ya que determinadas psicosis o trastornos distímicos pueden empeorar con el tratamiento.
4. Factores toxicológicos. El consumo activo de drogas y alcohol contraindica el tratamiento de la VHC. El tratamiento con metadona no lo contraindica.
5. Ausencia de contraindicaciones mayores para el tratamiento (Tabla I).

- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- No voluntad de utilizar métodos anticonceptivos de barrera.
- Drogadicción activa o etilismo (> 60g/día).
- Antecedentes de depresión grave o enfermedad psiquiátrica no controlada.
- Enfermedad de Wilson, hemocromatosis o hepatitis autoinmune.
- Cirrosis descompensada (grado C de Child-Pugh).
- Anemia preexistente (hemoglobina < 9,0 g/dL) o hemólisis.
- Leucopenia < 3.000 leucocitos/ μ L o < 1.000 neutrófilos/ μ L.
- Trombopenia < 70.000/ μ L.
- Cardiopatía grave o bronconeumopatía crónica.
- Portador de enfermedad crónica no tratable.
- Enfermedad tiroidea con hipo o hipertiroidismo descompensada.
- Diabetes mal controlada.
- Retinopatía grave.
- Infección oportunista activa (pacientes coinfectados por VIH).
- Coinfección con VIH y recuento de linfocitos CD4+ <200/ μ L.

Tabla I. Contraindicaciones del tratamiento de la hepatitis C.

- Serología de VIH (si no estuviera disponible).
- Serologías de hepatitis A, B y virus Delta (si no estuvieran disponibles).
- Hemograma completo.
- Estudio de coagulación.
- Bioquímica (AST/ALT, albúmina, bilirrubina total y directa, urea y creatinina).
- Test de embarazo en mujeres.
- Perfil tiroideo (TSH, T4 y anticuerpos antitiroideos).
- Autoanticuerpos (AMA –antimitocondriales–; ANA –antinucleares–, ASMA –antimúsculo liso– y LKM –liver-kidney microsomal o microsomaes contra hígado y riñón).
- Determinación de Fe, ferritina, Cu, ceruloplasmina, 1 antitripsina y alfa-feto proteína.
- Electrocardiograma si presenta antecedentes de patología cardíaca.
- Determinación de genotipo de VHC.
- Cuantificación viremia VHC.

Tabla II. Pruebas a realizar previas al inicio del tratamiento de la hepatitis C.

Si el interno cumple estos criterios mínimos, se realizarán las determinaciones señaladas en la tabla II, y se remitirá al centro hospitalario de referencia para valoración de la indicación del tratamiento.

4º ESCALÓN

Indicación de biopsia hepática y tratamiento de la HCC. Realización en el hospital de referencia

Indicación de biopsia hepática

El resultado de la biopsia hepática ayuda al clínico a la decisión de iniciar o demorar el tratamiento de la HCC. En la actualidad, la necesidad de una biopsia hepática previa al tratamiento de la HCC es un tema controvertido, por ello este documento deja a criterio de cada centro la realización o no de una biopsia hepática previa al tratamiento. Sin embargo, sí que existe un consenso general respecto a que una negativa a realizarse una biopsia no debe suponer un impedimento para recibir tratamiento de la HCC.

Existe contraindicación formal para la práctica de una biopsia hepática en mujeres embarazadas o durante el período de lactancia, coagulopatía o alteración hepática anatómica que contraindique la biopsia hepática, cirrosis hepática descompensada y enfermedad extrahepática terminal o grave. En caso de que el paciente acepte de forma voluntaria la realización de una biopsia hepática, ésta se realizará estando el paciente ingresado en un centro hospitalario y con todas las medidas de seguridad.

Indicaciones del tratamiento

Todos los pacientes con HCC y aumento de transaminasas, que cumplan los criterios de inclusión señalados previamente, deben ser evaluados para tratamiento de la hepatitis C¹³. Aquellos sin alcoholismo ni consumo de drogas y sin trastornos neuropsiquiátricos son los mejores candidatos a tratamiento. En pacientes coinfectados por el VIH se recomienda que el recuento de linfocitos CD4+ > 350/mm³, no exista progresión clínica y la viremia de VIH esté controlada. El tratamiento en situaciones especiales como pacientes con transaminasas normales, cirrosis hepática Child-Plough A, enfermedad psiquiátrica estable o población coinfectada con recuentos de linfocitos CD4+ inferiores a 350/mm³, deberán valorarse individualmente.

Tratamiento de la hepatitis C

Los objetivos del tratamiento de la HCC son:

1. Objetivo principal: erradicar el virus de la hepatitis C.
2. Objetivos secundarios: incluyen el retraso en la progresión de la enfermedad, mejoría de la histología hepática, reducción del riesgo de hepatocarcinoma y mejora en la calidad de vida del paciente.

En la actualidad el tratamiento de la HCC se basa en la combinación de interferón pegilado y ribavirina¹⁴⁻¹⁶. Los interferones pegilados permiten la administración de una dosis semanal de interferón, ya que poseen una vida media más larga. Consiguen concentraciones sanguíneas más elevadas de interferón, su administración es más cómoda ya que permiten un mejor cumplimiento del tratamiento, y el porcentaje de respuesta virológica sostenida alcanzado es más alto. Existen dos tipos.

- Peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys®): 180 microgramos una vez por semana, vía subcutánea. No requiere modificación por peso.
- Peginterferon alfa-2b (12KD) (Pegintron®): 1,5 microgramos por Kg peso, una vez por semana, vía subcutánea.

La dosis de ribavirina (Rebetol®, Copegus®) se ajusta según el peso del paciente, administrando 1.000 mg/día si éste es < de 75 kg. y 1.200 mg/día si el peso es ≥ de 75 kg. La dosis se debe dividir en dos tomas (mañana y noche) y se administra con comidas. En pacientes con genotipos de VHC 2 ó 3, no coinfectados por el VIH, la dosis de ribavirina puede disminuirse a 800 mg/día repartidos en dos dosis.

La duración del tratamiento es de 48 semanas en pacientes infectados por genotipo de VHC 1 ó 4 y de 24 semanas en aquellos infectados por VHC, genotipo 2 ó 3. En pacientes coinfectados por VIH y VHC, la

duración óptima del tratamiento es de 48 semanas, independientemente del genotipo del VHC.

En pacientes coinfectados que reciben tratamiento antirretroviral, debe evitarse en la medida de lo posible el tratamiento conjunto con didanosina y estavudina por el riesgo potencial de toxicidad mitocondrial, acidosis láctica y pancreatitis¹⁷. En caso de recibirlos, deben realizarse controles frecuentes de ácido láctico y amilasa.

Monitorización de la respuesta al tratamiento:

La efectividad del tratamiento se valorará mediante la negativización del ARN del VHC a las 24 semanas, al final del tratamiento y a los seis meses de haber finalizado el mismo. Una falta de respuesta virológica precoz (disminución de la concentración de ARN menor de dos unidades logarítmicas en la semana 12) conlleva una probabilidad muy pequeña de conseguir una respuesta virológica sostenida pese a prolongar el tratamiento durante 48 semanas.

La adherencia al tratamiento es un factor predictor positivo de respuesta virológica sostenida. Por ello, la colaboración del personal de enfermería y los programas de tratamiento directamente observados pueden ser muy importantes para conseguir una respuesta eficaz al tratamiento.

5º ESCALÓN

Prescripción y seguimiento del tratamiento

Realización en el Centro Penitenciario

La prescripción del tratamiento se realizará en el CP. El paciente debe ser valorado por el especialista hospitalario en los meses 3, 6 y 12. Los controles analíticos que se deben realizar a los pacientes en tratamiento se muestran en la tabla III. Es muy importan-

	Basal	Sem. 2, 4 y 8	3º mes	6.º mes	9.º mes	12.º mes	6 mes post tto.
Hemograma	•	•	•	•	•	•	•
Bioquímica	•	•	•	•	•	•	•
Coagulación	•	•	•	•	•	•	•
ARN-VHC (PCR Cuantitativa)	•		•	•*		•	•
Genotipo VHC	•						
T4, TSH, acs. antitiroideos	•		•	•	•	•	
Test de Embarazo	•		•	•	•	•	•
CD4+/mm ³ y CV-VIH (Si VIH +)	•		•	•	•	•	

* En pacientes con genotipo de VHC: 3

Tabla III. Controles analíticos a realizar a los pacientes que reciben tratamiento.

te insistir en evitar el embarazo mediante un método eficaz hasta seis meses después de acabar el tratamiento tanto en el hombre como en la mujer, debido en el primero al riesgo de genopatía (y transmisión padre-hijo) y en la segunda al riesgo teratogénico. Finalizado el tratamiento se valorará:

- Respuesta bioquímica: normalización de transaminasas al final del tratamiento y a los seis meses.
- Respuesta virológica:
 - *Respuesta fin de tratamiento*: Carga viral indetectable al finalizar del tratamiento. No significa curación.
 - *Respuesta Viral Sostenida (RVS)*: Carga viral indetectable a los seis meses de finalizar el tratamiento. Es sinónimo de curación.

6º ESCALÓN

Control de los efectos secundarios del tratamiento.

Realización: en el Centro Penitenciario y en el hospital de referencia

Los efectos secundarios del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina son frecuentes (Tabla IV), sin embargo el porcentaje de retirada de tratamientos no debería ser superior al 15%. Nunca debe realizarse una retirada de tratamiento sin consultar con el especialista hospitalario a no ser que exista peligro vital para el paciente.

La manera de actuar ante los distintos efectos secundarios es variable, desde control o instauración de tratamiento del mismo hasta la disminución de dosis de ribavirina o interferón pegilado o incluso su retirada (Tabla V).

Interferón pegilado	Ribavirina
Efectos frecuentes y leves: 1. Pseudogripales — Fiebre — Cefalea, escalofríos, artralgias y dolor muscular 2. Neuropsiquiátricos — Apatía, irritabilidad, dificultad de concentración, malhumor y depresión leve 3. Generales — Astenia — Anorexia, pérdida de peso, alopecia, diarrea y dolor abdominal 4. Laboratorio — Granulocitopenia — Trombocitopenia — Elevación de triglicéridos	Frecuentes y leves: 1. Insomnio 2. Dermatológicos: erupción cutánea, prurito 3. Tos
Efectos graves y poco frecuentes: 1. Neuropsiquiátricos — Depresión mayor, intento de suicidio — Psicosis y delirio — Convulsiones 2. Inmunológicos — Tiroiditis (hipo o hipertiroidismo) — Exacerbación de una enfermedad autoinmune, psoriasis, sarcoidosis 3. Miscelánea — Aplasia medular, impotencia, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular — Retinopatía	Graves y poco frecuentes: 1. Anemia hemolítica 2. Potencial teratogenicidad

Tabla IV. Principales efectos secundarios del tratamiento de la hepatitis C.

<i>Actuación:</i>	Ribavirina		Interferón pegilado		Tratamiento combinado
	<i>Reducir 50%</i>	<i>Suspender</i>	<i>Reducir 50%</i>	<i>Suspender</i>	<i>Suspender</i>
Leucocitos (10 ⁹ /l)	-	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	-	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrófilos (10 ⁹ /l)	-	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	-	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Hb (g/dL)	8,5-10 g/dL*	<8,5 g/dL **	-	-	<8,5 g/dL **
Plaquetas (mm ³)	-	-	25.000-50.000/mm ³	-	< 25.000/mm ³
Bil. Indirecta (mg/dl)	> 5 mg/dl	-	-	-	> 4 mg/dl / 4 semanas

* Pacientes con riesgo coronario: disminución > 2g/dl durante cualquier periodo de 4 semanas de tratamiento.

** Pacientes con riesgo coronario: valor <12g/dl tras 4 semanas de reducción de dosis.

*** LSN: Límite superior de la normalidad

Tabla V. Actuación ante toxicidades hematológicas y bioquímicas por interferón pegilado y ribavirina.

- **Pseudogripales** (control en CP): paracetamol 1 g media hora antes de la dosis de interferón pegilado, y posteriormente cada 6 horas si fuera necesario.
- **Neuropsiquiátricos** (control en CP o en el hospital). En el medio penitenciario, donde existen programas de prevención de suicidio, éstos pueden resultar útiles para poder incluir internos en tratamiento con interferón con riesgo potencial. Se pueden utilizar además fármacos antidepresivos y apoyo psicológico. Si los síntomas de depresión son graves debe retirarse el tratamiento de la HCC.
- **Alteraciones hematológicas** (Tabla V) (control en hospital). Se pueden controlar mediante disminución de dosis o instaurando tratamiento con eritropoyetina o factor estimulante de las colonias de granulocitos

humana tipo 1 y de Mycobacterium tuberculosis en una población reclusa entre los años 1989 y 1995. Med Clin 1998; 110: 167-70.

4. Estudio Transversal (junio de 1998) sobre la sanidad penitenciaria española. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Observatorio español sobre drogas: informe 3 (1999). Población Penitenciaria: Indicadores de prisiones. Plan Nacional sobre drogas. [Consultado 23.12.03]. Disponible en: <http://www.mir.es/pnd/observa/html/penint.htm>.
5. Grupo castellano-leonés para el estudio de infección VIH en prisiones. Estudio sobre casos de infección VIH en prisiones de Castilla y León. Rev Clin Esp. 2001; 201: 249-55.
6. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. Am J Med 1999; 107: 10S-15S.
7. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB and Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2000; 30: S77-84.
8. Bräu N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfected patients: viral interactions and therapy. AIDS 2003; 17: 2279-90.
9. Marín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European Collaborative Study. Clin Infect Dis 2004; 38: 128-33.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo del Noroeste para el estudio de la Hepatitis por Virus C en el medio penitenciario. Sero-prevalencia de infección por virus C de la hepatitis en población reclusa del noroeste de España a su ingreso en prisión. Rev Esp Salud Publica 1998; 72: 43-51.
2. Añón C, del Olmo JA, Llovet F, Serra MA, Gilbert S, Rodríguez F et al. Virus C de la hepatitis entre población penitenciaria de Valencia. Rev Esp Enferm Dig 1995; 87: 505-8.
3. Pérez-Agudo F, Alonso FJ, Urbina J. Prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia

10. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003; 362: 1708-13.
11. Weinbaum C, Leerla R, Margolis HS. Division of Viral Hepatitis National Center for Infectious Diseases Prevention and Control of Infections with Hepatitis Viruses in Correctional Settings <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5201a1.htm#top>
12. Marco A, Lonca M, Laliga A. Estrategias para el manejo de la infección por el virus de la hepatitis C. *Rev Esp. Sanidad Penitenciaria* 2002 4(2) 58-69.
13. Strader DB, Wright T, Thomas DL and Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
14. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Martinos G, Gonçalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002, 347: 975-982.
15. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin versus Interferon alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Eng J Med* 2004, 351: 451-459.
16. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C virus infection in HIV-infected persons. *N Eng J Med* 2004, 351: 438-50.
17. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Pérez-Elías MJ, Muriel A, Casado JL et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther.* 2004 Feb; 9 (1): 133-8.
18. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Sep 22; 358 (9286): 958-65.
19. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med.* 2001 Mar 29; 344(13): 961-6.

CORRESPONDENCIA

Talleres Editoriales Cometa, S.A.
Ctra. de Castellón, Km. 3,400
50013 Zaragoza