

Trastornos psiquiátricos y cognitivos de la hepatitis C y su tratamiento con interferón

CONSTANZA CANEO R.^{1,a}, MATÍAS GONZÁLEZ T. PHD¹,
PAULA B. REPETTO L. PHD^{1,b}, ALEJANDRO SOZA R.²

Psychiatric and cognitive problems associated to hepatitis C and its treatment with interferon

This article is a literature search about the psychopathology related to hepatitis C and its treatment with interferon. An overview of the methodology of the available studies is presented. New theories for a better understanding and diagnosis of the psychiatric alteration associated to hepatitis C or interferon treatment are proposed, to improve future research. We discuss neurobiological aspects, clinical manifestations, psychosocial features and pharmacotherapy of the psychiatric manifestations of hepatitis C and its treatment with interferon.

(Rev Med Chile 2010; 138: 1431-1440).

Key words: Hepatitis C, chronic; Interferons; Psychopathology.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una enfermedad de alta relevancia epidemiológica, afecta a 120 millones de personas en el mundo¹ y es responsable de 27% de los casos de cirrosis hepática y de 25% de los casos de carcinoma hepatocelular globalmente, representa una considerable carga social y económica^{2,3}. En Chile, la prevalencia de la infección en la población general varía desde 0,22% en la Encuesta Nacional de Salud del año 2003⁴ hasta 1,15% de la población general^{5,6}. Además de la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, los pacientes infectados por VHC pueden desarrollar otras complicaciones extrahepáticas bien documentadas como crioglobulinemia, porfiria cutánea tarda, glomerulonefritis y linfoma en una proporción menor de los casos^{7,8}. La patogenia de estas complicaciones extrahepáticas no es bien comprendida, pero se postula que la replicación viral en tejidos diferentes al hígado pudiera ser un factor que lo explique⁹⁻¹¹.

Entre las diferentes poblaciones de riesgo se encuentran aquellas del área psiquiátrica, 60-89% de la población de adictos intravenosos está

infectado¹², 7,1% de los pacientes esquizofrénicos y 8,1% en pacientes con trastorno bipolar¹³. Otros grupos de riesgo lo constituyen aquellos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), quienes poseen en promedio 30% de coinfección¹⁴, personas con antecedentes de transfusiones de productos sanguíneos (prevalencia de 52 a 88%) y hemodializados (prevalencia 30 a 54%) en nuestro país¹⁵. Es importante señalar que una proporción importante de los pacientes (hasta 40% en Chile) no tiene un factor de riesgo de la infección identificable¹⁶.

Por otro lado, la hepatitis por virus C (HC) no sólo genera daño a nivel hepático, sino que impacta en la calidad de vida y genera una amplia gama de alteraciones en el sistema nervioso central, induciendo trastornos cognitivos y psiquiátricos. Asimismo, el interferón, base de la terapia actual, pese a haberse demostrado una intervención costo-efectiva, con frecuencia genera como efecto secundario alteraciones neuropsiquiátricas. Dada la importancia de los trastornos neuropsiquiátricos en esta población, el presente estudio tiene por objetivo analizar la evidencia en

¹Unidad de Enlace y Medicina Psicosomática, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
²Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
^aResidente de Psiquiatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.
^bPsicóloga.

Trabajo financiado por Proyectos FONIS SA06I200 y FONDECYT 1080323.

Recibido el 2 de septiembre de 2009, aceptado el 27 de julio de 2010.

Correspondencia a:
Matías González T.
Dirección: Marcoleta 381
2º piso Depto. 21, Santiago,
Santiago, Chile.
Fax: 6651951
E-mail: magonza@med.puc.cl

torno a las complicaciones psiquiátricas asociadas a la HC, las que se relacionan al tratamiento con interferón y las que se presentan en la combinación de ambas.

Metodología de revisión

La revisión se llevó a cabo entre los meses de noviembre de 2008 y abril de 2009. Se utilizaron las bases de datos Medline, OVID, ProQuest y Cochrane Library.

Se efectuaron búsquedas con los tópicos de *consecuencias psiquiátricas de la HC, consecuencias y efectos secundarios de la terapia con interferón y consecuencias de los efectos secundarios de interferón en pacientes con HC*, con las palabras claves y criterios que se muestran en la Tabla 1.

Con los trabajos obtenidos en el proceso de búsqueda se realizó un proceso de selección, de modo de obtener trabajos con requisitos metodológicos básicos y actualizados, que se presenta en la Figura 1.

I. Hepatitis C, problemas psicológicos y alteraciones psiquiátricas

Los resultados de diferentes estudios sugieren que los pacientes con HC presentan distintas manifestaciones de problemas y trastornos psicológicos.

Los pacientes con HC, independiente de su estado, perciben que padecen una enfermedad grave (promedio 72 puntos en una escala de 1 a 100)¹⁷, tienen dificultad para aceptarla y adaptarse a las consecuencias a largo plazo y se sienten discriminados y estigmatizados¹⁸, lo que los lleva al aislamiento social y distanciamiento de sus redes sociales de apoyo. Todos estos factores se han asociado a un deterioro en la percepción de su calidad de vida, tanto general como relacionada a salud^{17,19}, donde la ambigüedad e incertidumbre frente al curso de la enfermedad es la clave que relaciona lo psicosocial con calidad de vida, síntomas depresivos y fatigabilidad²⁰.

Los pacientes con HC muestran una psicopatología compleja, con una amplia diversidad de síntomas, los que se aprecian en un estudio realizado en un grupo de 188 pacientes durante las primeras consultas post-diagnóstico^{21,22}, de los cuales los más relevantes se muestran en la Tabla 2.

Los síntomas psicológicos se correlacionan a diversas consecuencias neuro-conductuales, como una disminución en la velocidad de ejecución de tareas motoras finas²³ y disminución de la concentración y memoria, entre otros²⁴. Esta última tiene una correlación clínicamente significativa con la presencia de depresión.

Los estudios de prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes infectados con el VHC han reportado cifras diversas, como se muestra en la Tabla 3, donde destaca la depresión mayor. Esta amplia diversidad se explica por la variabilidad

Tabla 1. Criterios de búsqueda

Entrada de búsqueda	Tipo de estudio
Hepatitis C AND (neuropsychiatric OR psychiatric OR depression OR anxiety OR psychosis OR mania OR hypomania OR Bipolar)	Controlled/uncontrolled clinical trial, randomized clinical trial, Meta-analysis
Interferon AND (neuropsychiatric OR psychiatric OR depression OR anxiety OR psychosis OR mania OR hypomania OR Bipolar)	Controlled/uncontrolled clinical trial, randomized clinical trial, Meta-analysis
Hepatitis C AND interferon AND (neuropsychiatric OR psychiatric OR depression OR anxiety OR psychosis OR mania OR hypomania OR Bipolar OR quality of life)	Controlled/uncontrolled clinical trial, randomized clinical trial, Meta-analysis
Hepatitis C AND interferon AND treatment AND (neuropsychiatric OR psychiatric OR depression OR anxiety OR psychosis OR mania OR hypomania OR Bipolar)	Controlled/uncontrolled clinical trial, randomized clinical trial, Meta-analysis
Interferon AND Hepatitis C AND ((neuropsychiatric OR psychiatric OR depression OR anxiety OR psychosis OR mania OR hypomania OR Bipolar) AND quality of life)	Controlled/uncontrolled clinical trial, randomized clinical trial, Meta-analysis

metodológica de los instrumentos utilizados en la investigación, en criterios de inclusión y en la estrategia de evaluación.

Un subgrupo de elevada prevalencia de alteraciones psiquiátricas son los co-infectados con

VIH, 84% de los cuales ha utilizado drogas intravenosas y en los que 50% tiene historia de algún trastorno psiquiátrico. Al momento de la enfermedad, 57% tiene depresión y 69% fatiga, valores correlacionados estadísticamente entre sí²⁴.

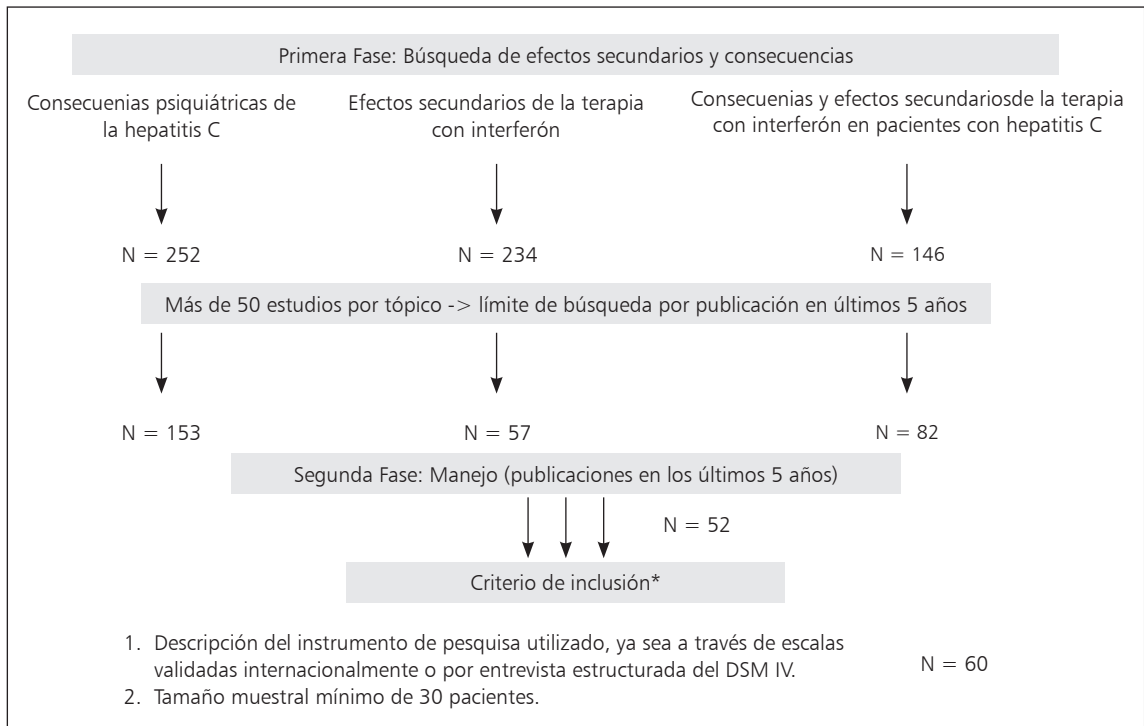


Figura 1. Metodología de selección. *En situaciones particulares, donde no se cumplen los requisitos previamente expuestos, se explicita la calidad del estudio citado.

Tabla 2. Síntomas psicósomáticos en pacientes con hepatitis C

Cansancio*	86%
Irritabilidad	75%
Depresión	70%
Agotamiento mental*	70%
Olvido	65%
Dificultades para dormir*	65%
Disminución de la concentración	62%
Dolor corporal generalizado	57%
Ira	11,3%

*percepción de autoreporte con mayor relevancia.

Tabla 3. Prevalencia de trastornos psiquiátricos en población de infectados con el virus de la hepatitis C

Depresión	12% - 55,5%
Trastorno de ansiedad	13,1% - 50%
Trastorno bipolar	4%
Dependencia alcohólica	35,4% - 55%
Abuso de sustancias ilícitas	45% - 69,2%
Indiferenciados	18,57%
Metadona	25,70%
Drogas intravenosas	74%
Tabaquismo	44%

II. Interferón y síntomas psiquiátricos

Efecto del interferón en el sistema nervioso central

El interferón se ha asociado a tres grupos de efectos secundarios: delirium, estados de irritabilidad y trastornos del ánimo, con síndromes depresivos y episodios maníacos²⁵. En el espectro de los síntomas depresivos, se han encontrado diferentes prevalencias según el tipo de síntoma que se esté buscando: aquéllos que buscan por ánimo depresivo tienen menores tasas que aquellos que buscan por síntomas vegetativos asociados, como fatiga, insomnio y anorexia, pasando de 8% a 57%²⁵.

En una revisión de Schaefer et al, se describe además irritabilidad en 4 a 13%, disminución de la libido en 5%, alteraciones del sueño en 3 a 6% y casos aislados de convulsiones y suicidio²⁶.

Respecto a la cronología de la depresión, se ha observado que durante la terapia con interferón alfa-2a, en las primeras semanas surgen los síntomas neurovegetativos, con una mayor prevalencia a las 8 semanas y luego, a las 24 semanas, se establecen los síntomas cognitivos de la depresión, tales como baja de ánimo y anhedonia^{27,28}.

El interferón, al actuar mediante cascadas proinflamatorias con activación de citoquinas, genera cambios bioquímicos en la neurotransmisión, como la mayoría de los compuestos exógenos que se utilizan en la medicina. Algunos autores atribuyen a esto los síntomas somáticos²⁹, donde a nivel bioquímico hay evidencias del efecto del interferón sobre el eje del cortisol con aumento de éste en las primeras semanas de tratamiento e hipotiroidismo en 12 a 20%²⁶. En neurotransmisión se demostraron cambios en el eje serotoninérgico expresado en disminución de serotonina plasmática, debido a una inducción del catabolismo de uno de sus precursores, alteración que se relacionó clínicamente con depresión³⁰.

En lo cognitivo, hay alteraciones cerebrales a nivel del lóbulo frontal, manifestado clínicamente con un estado adinámico, disminución de la memoria, síntomas conductuales como irritabilidad y descontrol (característicos del síndrome frontal) y por anomalías focales en electroencefalograma, caracterizadas por disminución del ritmo alfa con ausencia de respuesta a apertura ocular, ritmo delta difuso e intermitente en lóbulo frontal²⁶.

Prevalencia de síntomas y trastornos psiquiátricos

Un resumen de la prevalencia y dispersión de diversas patologías psiquiátricas asociadas al tratamiento con interferón en HC se puede observar en la Tabla 4. Una explicación a esta variabilidad es la diversidad en la metodología de pesquisa, el momento de la evaluación y el instrumento empleado (Tabla 5), lo que genera eventuales sesgos de sub y sobrediagnóstico.

La evidencia muestra una psicopatología variada, con una significativa mayor prevalencia de síntomas en el área afectiva (Tabla 6), donde en general destaca el predominio de síntomas neurovegetativos, como insomnio, fatiga y anorexia por sobre los cognitivos como anhedonia y ánimo depresivo.

Depresión: Diagnóstico, temporalidad y severidad

Uno de los instrumentos de detección utilizado más ampliamente es la escala *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) con el que se han reportado prevalencias de 24% a 76,5%^{27,31,32,33}, diferencia dada por los criterios de aplicación; sólo dos estudios realizaron seguimiento a las 4, 12 y 24 semanas de tratamiento, encontrando cifras similares entre sí (63 y 76,5% respectivamente)^{27,32}. Esta escala sobrediagnóstica depresión al comparar sus resultados con los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM IV); dos trabajos demuestran una baja cercana al 50% (de 63% a 31% en Wichers et al²⁷ y de 24% a 12% en Cástera L et al³¹) al correlacionar con el DSM IV, lo que es corroborado en otro estudio que utilizó únicamente la entrevista estructurada con criterios del DSM IV, obteniendo 23,2% de depresión³⁴.

Tabla 4. Trastornos psiquiátricos en pacientes infectados con hepatitis C, en tratamiento con interferón*

Depresión	16,6% - 50,9% (con un peak a las 8 y 12 semanas)
Trastorno de ansiedad	16% - 25,6%
Psicosis	3,30%

*interferón alfa2a pegilado y no pegilado.

Tabla 5. Escalas psicométricas utilizadas en el estudio de la hepatitis C

Sigla	Nombre
<i>Métodos de screening psiquiátrico</i>	
SCID DSM IV	Entrevista estructurada del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
BPRS	Brief Psychiatric Scale
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
SCID I DSM IV	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
SCL-90-R	Self-Report Symptom Inventory 90 Items-Revised
<i>Depresión</i>	
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
CES - D	Center for Epidemiologic Studies Depression
IDD	Inventory to Diagnose Depression
HDRS	The 21-item Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating BDI The Beck Depression Inventory
ZSDS	The Zung Self-Rating Depression Scale
PMS	Profile of Mood States
<i>Ansiedad</i>	
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAM - A	Hamilton Rating Scale for Anxiety
<i>Calidad de vida y fatiga</i>	
SF - 36	Short-Form 36 questions Health Survey for general health measure
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
BFI	Brief Fatigue Inventory.
MFI	Multidimensional Fatigue Inventory
<i>Cognitivas</i>	
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
<i>Otras</i>	
STAXI - 2	Anger The State-Trait Anger Expression Inventory
PNS	Positive and Negative Affect Scale
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index

Tabla 6. Distribución de síntomas en pacientes con hepatitis C en tratamiento con interferón

Ánimo depresivo	35% - 64%
Ansiedad	25,6%
Ira/hostilidad	24,5% - 75%
Manía	10%
Hipomanía/irritable	50%
Psicosis	3,3%
Anorexia	63%
Alteración de la concentración	50%
Somatización	8,2%
Fobia social	4,5%
Pensamiento paranoide	3,1%

La gravedad de la depresión en la HC es variable según el momento de la evaluación y la etapa de tratamiento, siendo mayor en la etapa intermedia de la terapia. Estudios con la escala de *Beck Depression Index* (BDI)³⁵⁻³⁷ reportan porcentajes cercanos a 30%, con predominio de depresión leve y con un máximo de casos a las 8 semanas. Esta prevalencia se mantuvo a lo largo de la terapia, con variaciones en la severidad, presentando a las 8 semanas aumento del número de episodios depresivos moderados y severos, situación que revirtió una vez finalizada la terapia³⁸. Estos estudios sugieren, por lo tanto, que la búsqueda de síntomas depresivos debe realizarse durante todo el curso del tratamiento.

Un estudio reciente correlacionó resultados

ánimicos obtenidos por MADRS y fatigabilidad obtenida por *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI) con el desempeño cognitivo medidos por *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), encontrando mayor fatiga y enlentecimiento motor en pacientes con síntomas depresivos³⁹.

Mediante el uso de las escalas *Center for Epidemiologic Studies Depression* (CES-D) y *The State-Trait Anger Expression Inventory* (STAXI), Dan *et al*, concluyeron que los pacientes con mayor sintomatología depresiva presentan menor control interno de la ira y mayor descontrol en las reacciones ante ésta, con un primer nadir a las 12 semanas y un segundo nadir de mayor intensidad a las 48 semanas de terapia, sugiriendo que la ira es un indicador de síndrome depresivo⁴⁰. Además hubo una relación entre ira, depresión y deterioro en la calidad de vida, medido por *Short-Form 36 Questions Health Survey for General Health Measure* (SF-36) y *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ).

Hay poco estudiado en cuanto a recaídas y inicio del *craving* para tabaquismo, alcoholismo y drogas. Un estudio muestra un aumento del hábito tabáquico en 25%⁴¹. Los pacientes con alguna de estas adicciones son el grupo de mayor demanda de antidepresivos previo al inicio de tratamiento con interferón, pero una vez iniciada la terapia no difieren en la incidencia de depresión respecto a grupos sanos³².

En relación a la manía e hipomanía, existe una relación clínicamente estrecha con estados depresivos, encontrando en una misma cohorte 32% de pacientes con síntomas psiquiátricos, de los que 10% presenta manía, 50% hipomanía e irritabilidad y 40% estados mixtos, lo que sugiere un patrón de sobreposición entre irritabilidad, manía y depresión³³. En la misma línea, otro estudio muestra que en pacientes con síntomas de manía o hipomanía a lo largo de la vida presentan mayor predisposición a presentar síntomas depresivos durante el tratamiento (33,3% vs 7,5%)⁴². Lo anterior tiene relevancia para la pesquisa clínica y el tratamiento de los episodios depresivos, dado el incremento de reporte de casos aislados de viraje de depresión a manía tras el inicio de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)⁴³⁻⁴⁶.

En otro estudio realizado en Barcelona en coinfectados con VIH se observó que 40% desarrolló

síntomas depresivos, la mayoría a los 3 meses de iniciada la terapia⁴⁷.

Entre las consecuencias asociadas a la depresión en pacientes con HC, se ha estudiado la adherencia a la terapia con interferón, el riesgo suicida y la calidad de vida. Los pacientes con síntomas depresivos o ansiosos, presentaron menor adherencia que los asintomáticos (79% vs 90%, $p < 0,04$), pero ninguno abandonó la terapia tras el inicio de antidepresivos²⁶. Resultados similares fueron descritos por Pariante, con un porcentaje variable de 4 a 20%⁴⁸. Pacientes con antecedentes recientes de adicción o en tratamiento regular, no poseen menos adherencia⁴⁹, al igual que pacientes con otras enfermedades mentales graves³². Respecto al suicidio, en general las tasas son bajas y tendientes a cero, pero se ha descrito 43% de ideación suicida durante la terapia con interferón como parte del síndrome depresivo⁵⁰, por lo que representa un síntoma importante a considerar.

Calidad de vida relacionada a hepatitis C e interferón

Se ha observado una disminución significativa en la calidad de vida durante la terapia con peginterferón alfa 2a, la cual mejora una vez finalizada ésta, excediendo incluso los valores basales⁵¹. Otros factores evaluados, como anemia, obesidad e histología de cirrosis, resultaron ser de menor relevancia como predictores de calidad de vida. Este mismo estudio demostró una relación inversa entre calidad de vida y depresión y que la presencia de historia de depresión y síntomas depresivos al inicio de la terapia eran factores predictivos de peor calidad de vida. Otros trabajos han mostrado resultados similares^{52,53}.

La calidad de vida está relacionada a la respuesta a la terapia antiviral, medida en disminución sostenida de la carga viral del virus de la hepatitis C. En el trabajo de Bernstein *et al*⁵⁴ evaluaron retrospectivamente mostrando mejoría en la calidad de vida y menor percepción de fatiga, principalmente en las áreas de limitación física, vitalidad y percepción de salud general de los pacientes que presentaron una respuesta virológica sostenida, independiente de la presencia de cirrosis. En sus resultados se destaca que quienes tenían cirrosis presentaron una diferencia de menor magnitud entre los niveles basales y los presentados a 72 semanas de tratamiento. Esto constituye un argumento a favor de causalidad entre menor calidad

de vida y cirrosis, independiente de la erradicación del virus. Lamentablemente, existen pocos estudios de solidez estadística que permitan afirmarlo con mayor seguridad.

Por otro lado, hay una asociación entre la calidad de vida y el tipo de interferón, siendo la versión pegilada superior a la versión regular, lo que se explica probablemente por su mayor eficacia como antiviral y su conveniente forma de administración (inyección subcutánea semanal en lugar de tres veces por semana). De hecho, pacientes manejados con interferón pegilado, presentan mayor productividad subjetiva laboral, menor discapacidad subjetiva, menor solicitud de fármacos para efectos adversos y mayor adherencia a la terapia⁵⁵.

III. Manejo de las alteraciones psiquiátricas

Profilaxis

En dos estudios clínicos aleatorizados, doble ciego de profilaxis, se observaron resultados contradictorios en el uso de paroxetina, dado que Morasco et al⁵⁶ encontraron que con 40 mg no habían diferencias con el grupo placebo, mientras que Raison et al⁵⁷ observaron una menor prevalencia e intensidad de síntomas depresivos en el grupo control con 10 mg de paroxetina. En una cohorte de 36 pacientes de Schaefer et al, hubo cuatro veces menos síntomas en quienes recibían profilácticamente 20 mg de citalopram⁵⁸.

Tratamiento

Diferentes estudios reportan un efecto benéfico del uso de antidepresivos en quienes presentaban síntomas depresivos durante la terapia, dentro de los que están escitalopram⁵⁹, citalopram³², sertralina y paroxetina⁴¹. El único estudio aleatorizado clínico doble ciego publicado, realizado en el año 2008 por Kraus MR et al, demostró que con citalopram 20 mg al día se reducen los síntomas en un tercio de los pacientes, en las primeras 4 semanas⁶⁰. Resultados similares previos a este estudio están publicados en dos estudios de cohorte con citalopram 20 mg al día^{36,58}. Esta es una alternativa segura, ya que no hay variaciones significativas en su farmacocinética en pacientes con HC en tratamiento antiviral sin fibrosis hepática avanzada⁶¹.

Aunque estos estudios muestran una respuesta adecuada al uso de fármacos, hay que tener en con-

sideración que los estados de irritabilidad y manía propios del interferón pueden ser gatillados con el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)^{43,44}.

La literatura en torno a trastornos del espectro bipolar es escasa y no existen estudios randomizados o prospectivos de su manejo. Un reporte de un caso muestra buena respuesta a lamotrigina en un paciente ciclador rápido sin necesidad de suspender la terapia con interferón⁴⁵.

Fármacos no estudiados a considerar en el futuro

Hasta la fecha, sólo los ISRS han sido estudiados, pese a que otros fármacos por su perfil de acción tienen características más específicas para síntomas que previamente hemos analizado. Por ejemplo, por acción norepinefrínica, el bupropión actuaría beneficiando el manejo de la fatiga y la depresión a través de su acción serotoninérgica⁶², mientras que psicoestimulantes como modafinilo, metilfenidato y dextroanfetamina permitirían el manejo de la fatiga y los síntomas de depresión refractaria y grave con síntomas cognitivos asociados. En pacientes con insomnio marcado, puede utilizarse mirtazapina dado su acción serotoninérgica y antihistamínica para el manejo del sueño y apetito. Este análisis ha sido también ha sido manifestado por Catherine C. Crone⁶³.

Discusión

La HC es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, presenta una elevada mortalidad y genera importantes gastos en salud. Diversos estudios muestran que los pacientes infectados con este virus presentan trastornos psiquiátricos y problemas psicológicos con frecuencia, tanto por condiciones previas a la enfermedad, como por efectos secundarios del tratamiento, constituyendo una materia importante de examinar.

Los efectos neurológicos y psiquiátricos del interferón, componente base de la terapia para la HC, son variados y aún no del todo comprendidos en su fisiopatología, por lo que el estudio de sus múltiples efectos secundarios a nivel neurocognitivo y psiquiátrico abre un interesante campo de investigación. Sin embargo, la diversidad entre estudios al utilizar diferentes protocolos de selec-

ción, con más de diez instrumentos en diferentes etapas del estudio, muestran diferencias de hasta 50% en la prevalencia de ciertas alteraciones psiquiátricas, generando información amplia y a veces contradictoria⁶⁴.

En cuanto a prevención, sería un aporte incluir a los enfermos mentales como grupo de riesgo y sujetos de estudio¹³. Estos resultados sugieren que los pacientes deben disponer de apoyo psicológico y psiquiátrico en diferentes momentos del tratamiento. Estudios futuros deberán demostrar modelos eficientes y eficaces para la pesquisa y seguimiento longitudinal durante el curso del tratamiento, para estandarizar los modelos de intervención y tratamiento, además de enfocarse a ampliar el manejo más allá del síndrome depresivo, evaluando los trastornos ansiosos, el manejo de la ira y manía, y diseñar una estrategia multidisciplinaria para reducir el deterioro de la calidad de vida.

Aún queda mucho por comprender, pero ya se ha abierto el camino necesario para avanzar en descifrar la fisiopatología y aproximaciones terapéuticas de las manifestaciones psiquiátricas de la HC y su tratamiento desde una mirada biopsicosocial.

Referencias

- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2436-41.
- Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 20-9.
- Perz JE, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-38.
- MINSAL. Encuesta Nacional de Salud Chile 2003. Enfermedades transmisibles: prevalencia de virus de hepatitis, hantavirus y virus del papiloma humano. In; 2003.
- González R, Soza A, Hernández V, Pérez RM, Álvarez M, Morales A, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in Chile. *Ann Hepatol* 2005; 4: 127-30.
- Soza A, López-Lastra M. [Hepatitis C in Chile: burden of the disease]. *Rev Med Chile* 2006; 134: 777-88.
- Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S35-46.
- Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36:S1-2.
- Blackard JT, Kemmer N, Sherman KE. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology* 2006; 44: 15-22.
- Vera-Otarola J, Barria MI, León U, Marsac D, Carvallo P, Soza A, et al. Hepatitis C virus quasispecies in plasma and peripheral blood mononuclear cells of treatment naive chronically infected patients. *J Viral Hepat* 2009.
- Barria MI, Vera-Otarola J, León U, Vollrath V, Marsac D, Riquelme A, et al. Influence of extrahepatic viral infection on the natural history of hepatitis C. *Ann Hepatol* 2008; 7: 136-43.
- Dinwiddie SH, Shicker L, Newman T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 172-4.
- Himelhoch S, Mccarthy JF, Ganoczy D, Medoff D, Kilbourne A, Goldberg R, et al. Understanding associations between serious mental illness and hepatitis C virus among veterans: a national multivariate analysis. *Psychosomatics* 2009; 50: 30-7.
- Matthews GV, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1000-8.
- Ibarra H. Hepatitis viral en Chile, actualización al 2006. *Gastr Latinoam* 2006; 17: 185-9.
- Soza A, Arrese M, González R, Álvarez M, Pérez RM, Cortés P, et al. Clinical and epidemiological features of 147 Chilean patients with chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2004; 3: 146-51.
- Constant A, Castera L, Quintard B, Bernard PH, De Ledinghen V, Couzigou P, et al. Psychosocial factors associated with perceived disease severity in patients with chronic hepatitis C: relationship with information sources and attentional coping styles. *Psychosomatics* 2005; 46: 25-33.
- Silberbogen AK, Ulloa EW, Janke EA, Mori DL. Psychosocial issues and mental health treatment recommendations for patients with hepatitis C. *Psychosomatics* 2009; 50: 114-22.
- Janke EA, McGraw S, García-Tsao G, Fraenkel L. Psychosocial issues in hepatitis C: a qualitative analysis. *Psychosomatics* 2008; 49: 494-501.
- Bailey DE Jr, Landerman L, Barroso J, Bixby P, Mishel MH, Muir AJ, et al. Uncertainty, symptoms, and quality of life in persons with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2009; 50: 138-46.
- Lang CA, Conrad S, Garrett L, Battistutta D, Cooksley WG, Dunne MP, et al. Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 335-44.
- Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis

- C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 708-14.
23. Vigil O, Posada C, Woods SP, Atkinson JH, Heaton RK, Perry W, et al. Impairments in fine-motor coordination and speed of information processing predict declines in everyday functioning in hepatitis C infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 1-11.
 24. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 307-21.
 25. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19: 105-23.
 26. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, et al. Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 731-46.
 27. Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Praamstra AJ, Maes M. Early increase in vegetative symptoms predicts IFN-alpha-induced cognitive-depressive changes. *Psychol Med* 2005; 35: 433-41.
 28. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 643-52.
 29. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Ziegler EA, Carlson MD, Perry W. Effect of interferon-alpha on cognitive functioning in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11: 16-22.
 30. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 86-90.
 31. Castera L, Zigante F, Bastie A, Buffet C, Dhumeaux D, Hardy P. Incidence of interferon alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 978-9.
 32. Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, et al. Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* 2007; 46: 991-8.
 33. Constant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou P, De Ledinghen V, Demotes-Mainard J, et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1050-7.
 34. Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 34-8.
 35. Lieb K, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Janssen G, et al. Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFN-alpha): results from a prospective study. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 204-10.
 36. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 942-7.
 37. Dieperink E, Ho SB, Tetrick L, Thuras P, Dua K, Willenbring ML. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26: 237-40.
 38. Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM. Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2482-6.
 39. Majer M, Welberg LA, Capuron L, Pagnoni G, Raison CL, Miller AH. IFN-alpha-induced motor slowing is associated with increased depression and fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 870-80.
 40. Dan AA, Crone C, Wise TN, Martin LM, Ramsey L, Magee S, et al. Anger experiences among hepatitis C patients: relationship to depressive symptoms and health-related quality of life. *Psychosomatics* 2007; 48: 223-9.
 41. Scalori A, Pozzi M, Bellia V, Apale P, Santamaria G, Bordoni T, et al. Interferon-induced depression: prevalence and management. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 102-7.
 42. Dell'osso L, Pini S, Maggi L, Rucci P, Del Debbio A, Carlini M, et al. Subthreshold mania as predictor of depression during interferon treatment in HCV+ patients without current or lifetime psychiatric disorders. *J Psychosom Res* 2007; 62: 349-55.
 43. Beckwith AR. The precipitation of mania by citalopram in a patient with interferon-induced depression. *Psychosomatics* 2008; 49: 362-3.
 44. Wu PL, Liao KF, Peng CY, Pariante CM, Su KP. Manic episode associated with citalopram therapy for interferon-induced depression in a patient with chronic hepatitis C infection. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 374-6.
 45. Navines R, Castellvi P, Sola R, Martin-Santos R. Peginter-

- feron- and ribavirin-induced bipolar episode successfully treated with lamotrigine without discontinuation of antiviral therapy. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 387-9.
46. Onyike CU, Bonner JO, Lyketso CG, Treisman GJ. Mania during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 429-35.
 47. Laguno M, Blanch J, Murillas J, Blanco JL, León A, Lonca M, et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2004; 9: 905-9.
 48. Pariante CM, Orru MG, Baita A, Farci MG, Carpiniello B. Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet* 1999; 354: 131-2.
 49. Van Thiel DH, Anantharaju A, Creech S. Response to treatment of hepatitis C in individuals with a recent history of intravenous drug abuse. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2281-8.
 50. Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2003; 44: 104-12.
 51. Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 491-8.
 52. Simpson D, Curran M. The Role of Peginterferon alpha-2a (40kD) Plus Ribavirin in the Management of Chronic Hepatitis C Mono-Infection. *Disease Management and Health Outcomes* 2006; 14: 303-20.
 53. Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marin G, Lai MY, et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 40: 675-81.
 54. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, Revicki DA, Green J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002; 35: 704-8.
 55. Perrillo R, Rothstein KD, Rubin R, Alam I, Imperial J, Harb G, et al. Comparison of quality of life, work productivity and medical resource utilization of peginterferon alpha 2a vs the combination of interferon alpha 2b plus ribavirin as initial treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004; 11: 157-65.
 56. Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM, Indest DW, Moles JK, Hauser P. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *J Affect Disord* 2007; 103: 83-90.
 57. Raison CL, Woolwine BJ, Demetrashvili MF, Borisov AS, Weinreb R, Staab JP, et al. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1163-74.
 58. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 793-8.
 59. Martin-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellvi P, Navines R, Miquel M, Masnou H, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 257-65.
 60. Kraus MR, Schafer A, Schottker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008; 57: 531-6.
 61. Gleason OC, Yates WR, Philipsen MA, Isbell MD, Pollock BG. Plasma levels of citalopram in depressed patients with hepatitis C. *Psychosomatics* 2004; 45: 29-33.
 62. Malek-Ahmadi P, Ghandour E. Bupropion for treatment of interferon-induced depression. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1202-5.
 63. Crone CC, Gabriel GM, Wise TN. Managing the neuropsychiatric side effects of interferon-based therapy for hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 Suppl 3: S27-32.
 64. Schafer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR. Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C- a critical review. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007; 16: 186-201.