



Revista de la Asociación Española de
Neuropsiquiatría

ISSN: 0211-5735

aen@aen.es

Asociación Española de Neuropsiquiatría
España

Román Avezuela, Nuria; Esteve Díaz, Nuria; Martín, María del Valle; Domarco Manrique, Leticia;
Domínguez Longás, Alberto; García Cabeza, Ignacio

Tratamiento de hepatitis C y psicosis: a propósito de dos casos clínicos

Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría, vol. 34, núm. 121, enero-marzo, 2014, pp.
135-141

Asociación Española de Neuropsiquiatría
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265030533008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Tratamiento de hepatitis C y psicosis: a propósito de dos casos clínicos.

Treatment of hepatitis C in psychotic patients: two case reports.

Nuria Román Avezuela^a, Nuria Esteve Díaz^b, María del Valle Martín^c, Leticia Domarco Manrique^e, Alberto Domínguez Longás^d, Ignacio García Cabeza^e.

a, b, c y d Psiquiatra. *d* Médico interno residente. *a* Hospital Universitario de Torrejón, Torrejón de Ardoz, España. *b* Centro de Salud Mental de Tetuán, Madrid. *d y e* Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Correspondencia: Nuria Román Avezuela (nuriaroman@hotmail.es - nuriaestevediaz@hotmail.com)

Recibido: 31/07/2012; aceptado con modificaciones: 12/09/2013

RESUMEN: El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de patología hepática. El tratamiento habitual para la infección crónica del VHC es la combinación de interferón (IFN) pegilado alfa y ribavirina. Los efectos adversos psiquiátricos asociados a dicho tratamiento son: ansiedad, depresión, manía, delirium y psicosis (aunque ésta es poco habitual).

Los pacientes con enfermedades mentales graves y/o adicciones a sustancias presentan respuestas virológicas al tratamiento para la infección por VHC similares a la población general. No existen datos definitivos que avalen que estos pacientes no puedan ser tratados e incluso retratados aún cuando el tratamiento inicial no haya sido eficaz o hayan sufrido descompensaciones psicóticas atribuibles al mismo, aunque sí se aconseja hospitalizar al paciente para poder hacer un control más estrecho. Los pacientes diagnosticados de psicosis crónica no deben ser excluidos si están estables psicopatológicamente, realizan un seguimiento psiquiátrico regular, presentan una buena adherencia al tratamiento y disfrutan de un ambiente contenedor. La decisión debe tomarse de forma individualizada.

El tratamiento de los síntomas psicóticos producidos por el tratamiento con IFN alfa y ribavirina consiste en cesar el tratamiento antiviral e introducir antipsicóticos. En la mayoría de los casos los síntomas remiten, pero hay descritos casos resistentes.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis C, psicosis, interferón alfa, ribavirina.

ABSTRACT: Hepatitis C virus (HCV) is the principal cause of hepatic pathology. The usual treatment for chronic HCV infection is the combination of alpha pegylated interferon and ribavirine. The psychiatric adverse effects associated to this treatment are: anxiety, depression, mania, delirium and psychosis (although this one is less common).

Patients with severe mental illness, with or without substance abuse problems, display virological responses to the treatment for HCV infection similar to general population. There are not definitive data to support that these patients can not be treated or even re-treated although the initial treatment had not been effective or if they had suffered psychotic decompensations attributable to it. However it is recommended to hospitalize the patient to have a tighter control.

Patients with chronic psychosis diagnosis must not be excluded if they are psychopathological stable, they do psychiatric monitoring regularly, they have good treatment adherence and they live in a supportive environment. The decision must be made individually.

The treatment of psychiatric symptoms produced by alpha interferon and ribavirine consists in stopping antiviral treatment and introducing antipsychotic medication. In most cases, the symptoms are reduced, although several resistant cases have been described.

KEY WORDS: Hepatitis C, psychosis, interferon alpha, ribavirine.

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de patología hepática. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 3,0% de la población mundial se encuentra infectada por el VHC (1). Dicha prevalencia varía notablemente según las diferentes regiones geográficas. La cirrosis y el hepatocarcinoma son algunas de las complicaciones más graves de la infección crónica por dicho virus.

El tratamiento de la hepatitis crónica C va dirigido a erradicar la infección vírica, mejorar las lesiones hepáticas y evitar la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, el tratamiento estaría indicado en aquellos pacientes que presentan transaminasas elevadas, positividad de los anticuerpos anti-VHC y del RNA del VHC en el suero y lesiones de hepatitis crónica en la biopsia hepática. Son los pacientes que tienen más riesgo de desarrollar una enfermedad hepática progresiva y evolucionar a una cirrosis.

El tratamiento habitual para la infección crónica del VHC es la combinación de interferón (IFN-alfa) y ribavirina durante un periodo de seis a doce meses (2-3). Los pacientes que reciben tratamiento con interferón pegilado presentan una mejor respuesta que aquellos que son tratados con interferón no pegilado (3-5). El interferón pegilado (Peg-interferón) es una nueva molécula que se obtiene mediante la unión físico-química de polietilenglicol (PEG) a una proteína, el interferón alfa recombinante. La unión de polietilenglicol a proteínas es un método ya utilizado con otros fármacos, para retrasar su eliminación, prolongar su actividad y en consecuencia, mejorar su eficacia, ello permite una lenta liberación del interferón, obteniéndose unos niveles persistentes y mantenidos durante una semana.

A pesar de los beneficios obtenidos en los últimos años con el tratamiento combinado de interferón pegilado alfa y la ribavirina no debemos olvidar los graves efectos secundarios físicos y neuropsicológicos descritos en relación al mismo. Los efectos adversos psiquiátricos asociados a dicho tratamiento son: ansiedad, depresión, psicosis, manía y delirium. Éstos han motivado en ocasiones el que fuera necesario retirar el tratamiento o disminuir la dosis del IFN (6-7).

Entre los efectos adversos producidos por el interferón la psicosis es poco habitual, estimándose una incidencia del 0,4% (6-7). Sin embargo, no debemos obviarlo a pesar de su baja incidencia por el alto riesgo de abandono y fracaso del tratamiento para la hepatitis C y por el riesgo de suicidio o situaciones violentas que pueden darse en relación con los episodios psicóticos mal manejados. En la mayor parte de los casos los episodios de psicosis quedan resueltos total o parcialmente al suspender el tratamiento con el interferón-alfa o introducir un tratamiento adecuado con antipsicóticos.

NOTAS CLÍNICAS

Exponemos a continuación dos casos de psicosis en relación al tratamiento con interferón alfa pegilado y revisamos la literatura existente al respecto.

*Casos Clínicos**Caso 1*

E. tiene 45 años y fue diagnosticado de Esquizofrenia Paranoide (EP) hace más de 15. Es ex consumidor de drogas vía parenteral y se mantiene abstinente desde los 25 años. Abandonó el consumo de alcohol que venía realizando hace dos años.

La enfermedad mental le fue diagnosticada a los 28 años y tuvo un único ingreso hace dos por una descompensación que coincidió con un consumo excesivo de alcohol y el abandono del tratamiento farmacológico tras la muerte de su madre, con quien vivía. En los últimos años se ha mantenido mínimamente sintomático con dosis de 3 mg de risperidona.

Tras el diagnóstico de la enfermedad se casó, tuvo dos hijas y hace seis años se separó. Tiene un trabajo estable como camarero.

Coincidiendo con el abandono del consumo de drogas vía parenteral fue diagnosticado de Hepatitis C y hace tres años de infección por VIH, actualmente en estadio A3 con 268 CD4 y carga viral <50 copias. Recibe tratamiento con Telzir (700mg/12h), Norvir (100 mg/24h) y Truvada (1c/24h).

El VHC tiene un genotipo IA, la hepatopatía se encuentra en estadio A-B de Child y la PCR para RNA del VHC indica la presencia de 7.229.161 copias.

Dada la buena evolución psiquiátrica en los dos últimos años, sin descompensaciones y con adecuada adherencia farmacológica, se inició tratamiento con IFN-Pegilado intramuscular (100mg/sem) y ribavirina (1000mg/24h).

A la semana de comenzar el tratamiento aquejó malestar físico, sobre todo astenia y molestias digestivas, por lo que rebajó la dosis habitual de tratamiento antipsicótico desde 4 a 1 mg de risperidona y se produjo un cuadro alucinatorio con voces que le indicaban cosas contradictorias hasta el extremo de bloquearse para poder salir de la habitación, abandonando la alimentación y el autocuidado y siendo necesario su ingreso.

En la unidad se retiró el tratamiento con interferón y ribavirina, aumentando la dosis de risperidona hasta 6 mg y mejorando el paciente rápidamente, siendo dado de alta en menos de 2 semanas sin clínica psicótica.

Caso 2

P. tiene 39 años y fue consumidor de drogas, incluida la vía parenteral, desde los 14 años. Lleva tres abstinentes. Hace tres años tuvo dos ingresos psiquiátricos breves en un corto periodo de tiempo por un cuadro psicótico que se relacionó con el consumo de cocaína. Se ha mantenido estable en los dos últimos años sin necesidad de tratamiento. Durante un ingreso para desintoxicación fue diagnosticado de trastorno de personalidad tipo paranoide.

Diagnosticado de VIH y VHC a los 24 años, en la actualidad se encuentra en estadio C-3 con carga viral de <50 copias y 350 CD4, en tratamiento con Tricivir (zidovudina, lamivudina y abacavir) cada 12 horas. Describe intolerancia a distintos antirretrovirales que se habían ensayado previamente: Epivir, Zerit y Viracept, y había interrumpido otros tratamientos como Retrovir, Videx y la terapia triple. El virus C es genotipo I y la PCR para RNA de VHC da > 700.000 copias.

Tras pasar por diversas comunidades terapéuticas el paciente accedió a un piso supervisado y se inició tratamiento con IFN-Pegilado a dosis de 180 mg/sem IM y ribavirina 800mg/24h.

Rápidamente aparecieron distintas quejas somáticas atribuibles al nuevo tratamiento, y coincidiendo con que se instalaron dos nuevos compañeros en el piso empezó a pensar que le envenenaban y querían echarle del mismo.

Su ingreso conllevó la retirada del interferón y la ribavirina y la administración de aripiprazol a dosis de 15 mg/24h con lo que remitieron completamente los síntomas paranoides.

Discusión

Recogemos dos casos clínicos de pacientes que presentaban infección por VIH, coinfección por VHC y cirrosis en diferentes estadios (A-B y C de Child respectivamente). Tanto en el primero, diagnosticado de esquizofrenia paranoide, como en el segundo caso con un diagnóstico de trastorno de personalidad paranoide que había presentado un episodio psicótico por cocaína, se decidió iniciar tratamiento para la infección VHC con ribavirina e IFN Pegilado.

Al poco de su instauración comienzan a presentar síntomas psicóticos que requieren ingreso hospitalario para su tratamiento y contención. Al sospechar que sean dichos fármacos los posibles desencadenantes de los cuadros, se decide suspenderlos e iniciar tratamiento antipsicótico con 6 mg de risperidona/día y 15 mg de aripiprazol/día, respectivamente. En pocas semanas la sintomatología psicótica de ambos pacientes remite por completo.

NOTAS CLÍNICAS

Se ha demostrado que las terapias antivirales como la ribavirina y el IFN pueden producir efectos adversos psiquiátricos como manía, deterioro cognitivo, ansiedad y sobre todo depresión (8). Los síntomas psicóticos son una complicación poco común, estimándose su frecuencia en 0.01-0.04% (7,9), incluso en algunos ensayos clínicos publicados el tratamiento con IFN-beta mejora los síntomas psicóticos (10-11).

El mecanismo por el que el tratamiento antiviral produce efectos adversos psiquiátricos es aún desconocido pero parece que el metabolismo de la kynureni-na (producto neuroprotector) y su balance con el ácido picolínico y quinolínico juegan un papel importante (12). El IFN puede además modular la actividad de numerosos sistemas de neurotransmisores, incluyendo el opioide, domaminérgico y glutamatérgico (13-17) todos ellos relacionados con clínica psiquiátrica.

Los pacientes con enfermedades mentales graves y/o adicciones a sustancias presentan respuestas virológicas al tratamiento para la infección por VHC similares a la población general (18). Sin embargo, existe un importante debate sobre si se debe tratar o no a estos enfermos, derivado del riesgo de efectos secundarios graves que pueden aparecer y de hecho, los antecedentes de psicosis han sido considerados durante tiempo una contraindicación absoluta para recibir tratamiento antiviral (19-22).

Aunque en nuestros casos el tratamiento con ribavirina e IFN sea probablemente la causa de la descompensación psicótica sufrida por uno de ellos y la inducción de la psicosis en un paciente vulnerable, en el otro; no existen datos definitivos que avalen que estos pacientes no puedan ser tratados e incluso retratados aún cuando el tratamiento inicial no haya sido eficaz o hayan sufrido descompensaciones psicóticas atribuibles al mismo, aunque sí se aconseja hospitalizar al paciente para poder hacer un control más estrecho (23-24).

Pensamos que pacientes diagnosticados de psicosis crónica no deben ser excluidos si están estables psicopatológicamente, realizan un seguimiento psiquiátrico regular, presentan una buena adherencia al tratamiento y disfrutan de un ambiente contenedor (25). En cualquier caso, se debe tomar la decisión de forma individualizada, valorando los factores biológicos (genotipo VHC, gravedad de la afectación hepática...), psicosociales, preferencias y el balance riesgo-beneficio de cada paciente (23).

El tratamiento de los síntomas psicóticos producidos por el tratamiento con IFN alfa y ribavirina consiste en cesar el tratamiento antiviral e introducir antipsicóticos (26). En la mayoría de los casos los síntomas remiten, pero hay descritos casos resistentes (27).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) World Health Organization: *Hepatitis C. Weekly Epidemiological Record*, 1997; 72:341–344.
- (2) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al: *Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: Hepatitis Interventional Therapy Group*. N Engl J Med 1998; 339:1485–1492.
- (3) Collier J, Chapman R: *Combination therapy with interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C: practical treatment issues*. BioDrugs 2001; 15:225–238.
- (4) Shepherd J, Brodin H, Cave C, et al: *Pegylated interferon alpha-2a and -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess 2004; 8:1–125.
- (5) Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al: *A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C*. Am J Gastroenterol 2005; 100:2453–2462.
- (6) Crone C, Gabriel GM: *Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risks, screening, diagnosis, treatment, and interferon-based therapy complications*. J Psychiatr Pract 2003; 9:93–110.
- (7) Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, et al: *Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis*. Psychiatry Clin Neurosci 2000; 54:565–572.
- (8) Vignau J, Karila L, Costisella O, et al: *Hepatitis C, interferon a and depression: main physiopathologic hypothesis*. Encephale, 2005. 31(3): p. 349-357.
- (9) Fattovich G, Giustina G, Favarato S, et al: *A survey of adverse effects in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with interferon alpha*. J Hepatol, 1996. 24: p. 38-47.
- (10) Cabrera Gómez JA, Cordero Gutiérrez JR, Fernández LO, et al: *Treatment of schizophrenic disorder, paranoid type, with intramuscular recombinant alpha-2b interferon*. Biotherapy, 1993. 3:7: p. 27-37.
- (11) Katila H, Cantell C, Appelberg B, et al: *Interferon alpha as adjuvant treatment in chronic schizophrenia*. Neuropsychobiology, 1993. 28: p. 192-196.
- (12) Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HWM, et al: *Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment*. Metab Brain Disor, 2009. 24: p. 55-68.
- (13) Cheng YC, Chen CC, Ho AS, et al: *Prolonged Psychosis Associated With Interferon Therapy in a Patient With Hepatitis C: Case Study and Literature Review*. Psychosomatics, 2009. 50:5: p. 538-542.
- (14) Crone C, Gabriel GM: *Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risks, screening, diagnosis, treatment, and inteferon-based therapy complications*. J Psychiatr Pract, 2003. 9: p. 93-110.
- (15) Schaefer M, Schwaiger M, Pich M, et al: *Neurotransmitter changes by interferon alpha and therapeutic implications*. Pharmacopsychiatry, 2003. 36:S: p. 203-206.
- (16) Malyszczak K, Inglot M, Pawlowski T, et al: *Neuropsychiatric symptoms related to interferon alpha*. Psychiatra Polska, 2006. 40: p. 787-797.
- (17) Lerner DM, Stoudemire A, Rosestein DL: *Neuropsychiatric toxicity associated with*

NOTAS CLÍNICAS

cytokine therapy. Psychosomatics, 1999. 40: p. 428-435.

(18) Schaefer M, Hinzpeter A, Mohman A, et al: *Hepatitis C Treatment in "Difficult-to-Treat" Psychiatric Patients with Pegylated Interferon-Alpha and Ribavirin: Response and Psychiatric Side Effects*. Hepatology, 2007. 46:4: p. 991-998.

(19) Lauer GM, Walker BD: *Hepatitis C virus infection*. New England Journal of Medicine, 2001. 345: p. 41-52.

(20) Rowan PJ, Tabasi S, Abdul-Latif M, et al: *Psychosocial factors are the most common contraindications for antiviral therapy at initial evaluation in veterans with chronic hepatitis C*. J Clin Gastroenterol, 2004. 38: p. 530-534.

(21) Rifai MA, Moles JK, Short DD: *Hepatitis C treatment eligibility and outcomes among patients with psychiatric illness*. Psychiatr Serv, 2006. 57: p. 570-572.

(22) Geppert CM, Arora S: *Widening the door: the evolution of hepatitis C in patients with psychiatric disorders*. Hepatology, 2007. 46: p. 957-959.

(23) Silverman BC, Kim AY, Freudenreich O: *Interferon-Induced Psychosis as a "Psychiatric Contraindication" to Hepatitis C Treatment: A Review and Case-Based Discussion*. Psychosomatics, 2010. 51:1: p. 1-7.

(24) Quarantini LC, Bressan RA, Galvão A, et al: *Incidence of psychiatric side effects during pegylated inteferon-alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients*. Liver International, 2007. 2007: p. 1098-1102.

(25) Álvarez-Uria G, Day JN, Nasir AJ, et al: *Factors associated with treatment failure of patients with psychiatric diseases and injecting drug users in the treatment of genotype 2 or 3 hepatitis C chronic infection*. Liver International, 2008. 2008: p. 1051-1055.

(26) Sockalingam S, Chekkera S, Stergiopoulos V: *Managing the neuropsychiatric complications of hepatitis C treatment*. British Journal of Hospital Medicine, 2007. 68: 10: p. 520-525.

(27) Telio D, Sockalingam S, Stergiopoulos V: *Persistent psychosis after treatment with interferon alpha: A case report*. Psychopharmacol, 2006. 26: p. 446-447.