



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

PSICOSIS INDUCIDA POR IFN ALFA Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS C: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

Carmen Maura Carrillo De Albornoz Calahorro, M^a Isabel Navarrete Páez, M^a Pilar Calvo Rivera

mamenmilam@hotmail.com

Hepatitis C, interferón alfa, psicosis, trastorno mental.

RESUMEN

Exponemos a continuación un caso clínico sobre un paciente en tratamiento con interferón que desarrolló diferentes síntomas mentales. Existe una amplia literatura sobre el factor inmunológico en la etiología de los trastornos psíquicos. El sistema nervioso e inmunológico están fisiológicamente integrados e influyen en el funcionamiento del otro sistema.

Varios estudios clínicos han demostrado una gran cantidad de síntomas mentales por el tratamiento inmunomodulador con IFN. Los más frecuentes son la depresión, comportamiento suicida, síntomas maniacos, ansiedad, psicosis y delirium, asociado con otros síntomas inespecíficos como fatiga, irritabilidad, retardo psicomotor, disminución de libido, insomnio, dificultad en la concentración y atención. La historia previa de trastorno mental contraindica el uso del ITN alfa.

Los efectos adversos que atañen al estado mental, aparecen al inicio del tratamiento (la mayoría a las 3 semanas de tratamiento).

La incidencia de episodios psicóticos es baja, rozando el 1% de los pacientes tratados con interferón. Normalmente estos síntomas aparecen entre el primer y tercer mes de tratamiento. La clínica incluye alucinaciones y/o ideas paranoides, que suelen remitir al interrumpir el tratamiento. Solo algunos casos requieren tratamiento antipsicótico específico.

PSICOSIS INDUCIDA POR IFN ALFA Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS C: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

INTRODUCCIÓN

Las adicciones y la comorbilidad con enfermedades mentales es más frecuente en los pacientes con hepatitis C crónica que en la población general. Además, el tratamiento con interferón alfa (IFN-) provoca con frecuencia efectos secundarios psiquiátricos, que son los factores de riesgo de un tratamiento fallido, lo que conlleva un gran impacto en la calidad de vida y la reducción de la adherencia terapéutica.(1, 2)

Las terapias antivirales pegiladas y el IFN en combinación con la ribavirina se asocian con frecuencia a efectos secundarios psiquiátricos, que pueden producirse hasta en un 30%-80% de los casos tratados(3).

Los síndromes depresivos moderados pueden aparecer hasta en el 70% de los casos y los episodios depresivos mayores en torno al 15%-45%. La fatiga es el efecto secundario más importante, ya que aparece en el 80% de los casos. La ira, la irritabilidad y/o la hostilidad se han descrito en el 50% de los pacientes tratados(2) Las alteraciones del sueño, la ansiedad y las alteraciones cognitivas pueden aparecer en el 50% de los casos. En cambio, la manía y la psicosis son efectos secundarios muy infrecuentes, que pueden llegar al 3%. Por último, se han descrito pensamientos suicidas en el 10% de los pacientes en tratamiento con IFN, con algunos casos de suicidio consumado(4).

En concreto, se sabe que la ribavirina provoca anemia hemolítica, mientras que el boceprevir se asocia a irritabilidad, insomnio, anemia y disgeusia.(5)

Hay otros factores de riesgo que deben tenerse en cuenta, como los antecedentes de trastornos afectivos, los trastornos del sueño, la edad avanzada, las alteraciones cerebrales orgánicas (patología vascular, encefalopatía del SIDA, etc.), junto con un apoyo social y funcional limitado(4).

La paliperidona, que es farmacológicamente idéntica a la 9-hidroxirisperidona, presenta una gran afinidad por los receptores de dopamina de tipo 2 y de 5-hidroxitriptamina-2, pero no experimenta un metabolismo hepático significativo. El fármaco se tolera bien en pacientes con una función hepática deficiente y parece poco probable que sea susceptible de sufrir interacciones metabólicas con otros fármacos.(6)

PSICOSIS INDUCIDA POR IFN ALFA Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS C: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un hombre de 34 años se deriva a la unidad de salud mental por el especialista de aparato digestivo. El paciente presenta síntomas compatibles con brote psicótico tras el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con IFN--2b pegilado 3 MU, por vía subcutánea, 3 días a la semana y ribavirina en comprimidos orales de 200 mg a dosis de 1000 mg/día durante 3 semanas.

ANTECEDENTES PERSONALES

- ▶ Antecedentes médico-quirúrgicos: hepatopatía crónica en evolución cirrótica por VHC (genotipo 1a).
- ▶ Drogas ilegales: ex adicto a drogas por vía parenteral (heroína); ex consumidor de cocaína y cannabis. Seguimiento por un centro de adicciones desde los 30 años.
- ▶ Antecedentes psiquiátricos: episodio psicótico breve en contexto de consumo de cocaína, que no requirió tratamiento.

ANTECEDENTES FAMILIARES

El padre del paciente había sido diagnosticado de psicosis no específica, y su abuelo de esquizofrenia.

ENFERMEDAD ACTUAL

Después de las primeras 3 semanas de la administración del tratamiento antirretroviral, el paciente empezó a presentar cambios de comportamiento e inversión de ritmos sueño-vigilia coexistiendo con disminución de las necesidades de sueño. Presentó delirios de persecución y filiación (afirmando que no era hijo biológico de su madre). También mostraba una ideación mística religiosa no estructurada (creía estar involucrado en algunos planes divinos).

Presentaba ideas obsesivas intrusivas y egodistónicas, que reconocía como poco racionales y con contenidos sexuales hacia su abuela, pero que no se acompañaban de conductas compulsivas. Estas ideas le generaban gran angustia. Presentaba alucinaciones en forma de voces que reconocía como su padre y un psicólogo que le atendió años atrás. Presentaba soliloquios (tenía conversaciones sobre su trabajo, su vida con estas personas). Por este motivo, se le retiró el tratamiento antirretroviral, a pesar de no haber cumplido las 48 semanas de duración recomendadas. Tampoco se consiguió una carga viral indetectable. Fue derivado inmediatamente a la unidad de salud mental.

PSICOSIS INDUCIDA POR IFN ALFA Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS C: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

EXAMEN FÍSICO

- ▶ Auscultación cardiopulmonar: dentro de la normalidad.
- ▶ Exploración abdominal: hepatomegalia como único hallazgo destacable.

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Se presentaba como un hombre de mediana edad, con un aspecto personal cuidado y adecuado. Estaba consciente y orientado, y se mostraba accesible y colaborador.

Había una ligera disminución de la atención y la concentración.

La memoria inmediata no presentaba alteraciones. Había un aumento de la presión del habla. Presentaba ideación delirante de perjuicio, delirios de filiación y temas místicos religiosos poco estructurados. El estado de ánimo era hipertímico, con inquietud, sin respetar la distancia interpersonal, y ligeramente desinhibido. Presentaba alucinaciones auditivas en segunda y tercera persona y mostraba fenómenos de eco del pensamiento. El paciente verbalizó ideas obsesivas e ideación delirante de persecución no sistematizadas. No había deseo de muerte ni ideación tánica. Presentaba insomnio global e hiporexia. Conciencia de enfermedad nula por el momento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- ▶ Hemograma: hematíes 4 950 000 mm³; hemoglobina 16,5 g/L; hematocrito 48,4%; velocidad corpuscular media 97,7 fL; hemoglobina corpuscular media 33,4 pg; plaquetas 134x 10⁹g/L; resto dentro de la normalidad.
- ▶ Bioquímica: aspartato transaminasa 114 U/L; alanina aminotransferasa 177 U/L; gamma-glutamil transpeptidasa 188 U/L.
- ▶ Hormona estimulante de la tiroides: 3,2 mIU/L; alfafeto- proteína 2 µg/L.
- ▶ Coagulación, perfil lipídico, vitamina B12 y ácido fólico: dentro de la normalidad.
- ▶ Serologías: sífilis, Borrelia, VIH, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de la hepatitis B negativos; VHC positivo.
- ▶ Ecografía abdominal: hígado de aspecto rugoso, con bordes algo irregulares y lóbulo hepático izquierdo aumentado de tamaño, sin lesiones ocupantes de espacio; portal de flujo hepatopetal normal; resto sin hallazgos significativos. Los hallazgos son sugestivos de hepatopatía crónica en evolución cirrótica.

PSICOSIS INDUCIDA POR IFN ALFA Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS C: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

DIAGNÓSTICO

En nuestro caso, detectamos ideación delirante de perjuicio, filiación y misticismo religioso, así como alucinaciones en segunda y tercera persona. La conciencia no estaba afectada.

Se le diagnosticó psicosis inducida por IFN y rivabirina siguiendo los criterios de sospecha diagnóstica de psicosis por IFN:

- ▶ Inicio de los síntomas antes de 3 semanas de tratamiento.
- ▶ Antecedentes familiares de trastorno mental.
- ▶ Antecedentes personales de psicosis, trastorno afectivo, alteraciones del sueño, edad avanzada, alteración cerebral orgánica, consumo de tóxicos.
- ▶ Síntomas clave como ideación delirante, trastornos del pensamiento, alucinaciones o alteraciones afectivas.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

El aumento progresivo de las transaminasas en los últimos 6 meses requirió la elección de un antipsicótico que evitara la metabolización hepática. La paliperidona de liberación prolongada (RE) es un antipsicótico atípico que, a diferencia de otros antipsicóticos, no se metaboliza fundamentalmente en el hígado.(7) Un análisis farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática moderada y en voluntarios sanos demostró que las concentraciones plasmáticas no ligadas de paliperidona RE eran similares entre las poblaciones (8). En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada(9). Diferentes estudios sugieren que la paliperidona se tolera bien en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que tienen una enfermedad hepática activa estable(10). Inicialmente, se trató con paliperidona oral en una dosis de 6 mg/24 horas y se cambió a palmitato de paliperidona intramuscular depot transcurridos 14 días debido a la escasa adherencia del paciente a la medicación oral y a la buena respuesta a la paliperidona oral. La sintomatología psicótica disminuyó hasta encapsularse. Se mantuvo el tratamiento previo con metadona a 40 mg.

Las alucinaciones auditivas se tornaron crónicas, pero con muy escasa repercusión afectiva, salvo en momentos de mucha actividad alucinatoria, en los que el paciente tendía a aislarse y sólo respondía a las alucinaciones auditivas que le provocaban. Estos episodios duraban unas 2 semanas y se resolvían aumentando temporalmente el antipsicótico.

PSICOSIS INDUCIDA POR IFN ALFA Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS C: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

Los períodos intercrisis duraban varios meses. La conciencia de la enfermedad había ido aumentando hasta que el paciente criticó adecuadamente los síntomas psicóticos, pero la ruptura biográfica persistió tras recibir el tratamiento antirretroviral.

En los últimos 2 años, la progresión de la hepatopatía había producido astenia y problemas en la esfera digestiva en el paciente. Tenía una sensación de incapacidad e hipotonía reactiva a su situación vital.

Actualmente sigue un tratamiento con paliperidona a dosis de 3 mg/día de mantenimiento junto a metadona (40 mg/día).

La actividad alucinatoria es crónica, aunque con poca repercusión emocional.

DISCUSIÓN

Aproximadamente el 13% de los pacientes con VHC que reciben tratamiento con IFN presentan síntomas neuropsiquiátricos como depresión, ansiedad, ideación suicida o psicosis; esta última se observa en el 1% de los casos.(1) Entre los síntomas psicóticos más frecuentes está la presencia de alucinaciones auditivas y delirios de persecución. Estos síntomas han sido reconocidos como una razón de peso para interrumpir el tratamiento, pero hay casos en los que los síntomas no cesan tras retirarlo, a pesar de recibir antipsicóticos, como es el caso de nuestro paciente.(2,3)

Se han propuesto varios mecanismos biológicos que subyacen a este efecto neurodegenerativo proinflamatorio, entre los que se encuentran la regulación al alza del transportador molecular de serotonina central, la disminución de la neurogénesis en los circuitos neuronales cerebrales que regulan el estado de ánimo, los cambios en el metabolismo del triptófano a través de la activación de la enzima indoleamina-D-oxigenasa, los cambios en el metabolismo del glutamato central, la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la alteración de los mecanismos de apoptosis celular. No se conoce con claridad cómo pueden interactuar estos mecanismos(11). Además, los factores de riesgo genéticos y ambientales para la psicosis que presenta nuestro paciente han podido favorecer la aparición de este trastorno.

En cuanto a la prevención, sería necesario considerar incluir al alto riesgo psiquiátrico como un grupo especial de sujetos a estudio. Estos grupos de alto riesgo deben contar con apoyo psicológico y psiquiátrico en diferentes momentos del tratamiento.

PSICOSIS INDUCIDA POR IFN ALFA Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS C: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

Los futuros estudios deberían encaminarse a demostrar modelos eficientes y eficaces de investigación y seguimiento longitudinal durante el curso del tratamiento, para estandarizar los modelos de intervención y tratamiento, además de centrarse en ampliar el manejo incluyendo el síndrome depresivo, evaluando los trastornos ansiosos, el manejo de la ira y la manía y diseñando una estrategia multidisciplinaria para reducir el deterioro de la calidad de vida de estos pacientes.

Este es un claro ejemplo de cómo subestimamos la correcta anamnesis antes de seleccionar el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheng Y-C, Chen C-C, Ho A-S, et al. *Prolonged psychosis associated with interferon therapy in a patient with hepatitis C: case study and literature review. Psychosomatics* 2009;50:538-42.
2. Schafer M, Boetsch T, Laakmann G. *Psychosis in a methadone- substituted patient during interferon-alpha treatment of hepatitis C. Addiction* 2000;95:1101-4.
3. Schaefer M, Sarkar R, Diez-Quevedo C. *Management of mental health problems prior to and during treatment of hepatitis C virus infection in patients with drug addiction. Mental Health and HCV in Drug Addiction* 2013;7.
4. Horia GC, Dana CH, Bogdan N. *Psychiatric adverse effects of interferon therapy. Clujul Medical* 2013;86.
5. Budhram A, Cebrian C. *Paranoid psychosis and cognitive impairment associated with hepatitis C antiviral therapy. General Hospital Psychiatry* 2014;36:126.e3-126.e5.
6. Marino J, Caballero J. *Paliperidone extended-release for the treatment of schizophrenia. Pharmacotherapy* 2008;28:1283-98.
7. Vermeir M, Naessens I, Remmerie B, et al. *Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. Drug Metab Dispos* 2008;36:769-79.
8. Boom S, Thyssen A, Crauwels H, et al. *The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of paliperidone. Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:606-16.
9. Paulzen M, Orfanos S, Gründer G. *Remission of drug-induced hepatitis after switching from risperidone to paliperidone. Am J Psychiatry* 2010;167:351-2.

PSICOSIS INDUCIDA POR IFN ALFA Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS C: REVISIÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

10. *Amatniek J, Canuso CM, Deutsch SI, et al. Safety of paliperidone extended-release in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and hepatic disease. Clin Schizophr Relat Psychoses 2014;8:8–20.*
11. *Sundberg I, Lannergård A, Ramklint M, et al. Direct-acting antiviral treatment in real world patients with hepatitis C not associated with psychiatric side effects: a prospective observational study. BMC Psychiatry 2018;18.*