



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Facultat de Psicologia

“Depresión y ansiedad inducida por interferón pegilado y ribavirina en la hepatitis crónica C: personalidad, factores de riesgo y adherencia”

Memoria presentada por Pere Castellví Obiols

para aspirar el grado de Doctor en Psicología.

Programa de Doctorat de Psicologia Clínica Infanto-Juvenil i de l'Adult,

Facultat de Psicologia, Universitat Autònoma de Barcelona

Trabajo realizado bajo la dirección de la Dra. Rocío Martín-Santos Laffon

y el Dr. Ricard Solà Lamoglia,

bajo la tutoría de la Dra. Susana Subirà Álvarez

Barcelona, noviembre 2009

A los pacientes y familiares

Sin duda, el mundo necesita de la ciencia, pero también de algo más (...) que se expresa en una doble cláusula:

1. La ciencia, por si sola, no puede resolver los graves problemas de la humanidad.
2. Pero esos problemas nunca se podrán resolver sin la ciencia. Ni siquiera llegarán a ser entendidos.

Antonio Fernandez Rañada. Físico. "Los científicos y Dios"

Las ciencias no tratan de explicar y casi no intentan interpretar: se consagran sobre todo a hacer modelos. Por modelo se entiende una construcción matemática que, con la adición de ciertas aclaraciones verbales, describe los fenómenos observados. La justificación de esa construcción matemática es única y precisa que sea eficaz.

John von Newman. Matemático

AGRADECIMIENTOS

A mi pareja (Míriam) por darme el apoyo que necesito sin pedir nada a cambio.

A mis padres y hermanos por el apoyo familiar.

A la Dra. Martín-Santos por la necesaria y agradecida exigencia.

A la Dra. Subirà por la dirección crítica de esta tesis.

Al Dr. Solà por darme la oportunidad de iniciarme en la investigación.

Al Dr. Navinés por la voluntaria y agradecida disponibilidad al cuidado de nuestros pacientes.

A Dolors Giménez y Carmen Márquez por establecer un orden en mi trabajo.

A los administrativos por la ayuda incontestable.

A los compañeros de trabajo por su apoyo y ayuda.

A mi familia y amigos.

La presente Tesis se ha realizado con una beca predoctoral del "Grup de Recerca Hepatològica del Programa de Malalties Inflamatories i Cardiovasculars del Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM)" desde 2004 hasta 2008.

La encuadernación de la presente Tesis se ha realizado gracias a la ayuda de la Fundación IMIM (NIF: G60072253) en noviembre del 2009.

Siglas y abreviaciones

5-HT	Serotonina
ADVP	Adicción a Drogas por Vía Parenteral
ARN	Ácido Ribonucleico
BDI	Inventario de Depresión de Beck (<i>Beck Depression Inventory</i>)
I.C.	Intervalo de Confianza
CES-D	Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>)
CRH	Hormona Liberadora de Corticotropina (<i>Corticotropin-Releasing Hormone</i>)
DSM	Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EPQ	Cuestionario de Personalidad de Eysenck (<i>Eysenck Personality Questionnaire</i>)
FI	Factor de Impacto
HCC	Hepatitis Crónica C
H.R.	Hazard Ratio
HRQoL	Salud Relacionada con la Calidad de Vida (<i>Health Related Quality of Life</i>)
IDO	Indoleamina 2,3-Dioxigenasa
IFN	Interferón
IL-2	Interleuquina-2
IL-6	Interleuquina-6
IL-10	Interleuquina-10
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina
MMPI	Inventario de la Personalidad Multifásico de Minnesota (<i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i>)
NEO-FFI	Inventario de Cinco Factores NEO (<i>NEO- Five Factors Inventory</i>)
O.R.	Odds Ratio
PegIFN	Interferón Pegilado (<i>Pegylated Interferon</i>)

RBV	Ribavirina
RVP	Respuesta Viroológica Precoz
RVS	Respuesta Viroológica Sostenida
TCI	Inventario del Temperamento y el Carácter <i>(Temperament and Character Inventory)</i>
TCI-R	Inventario del Temperamento y el Carácter- Versión Revisada <i>(Temperament and Character Inventory- Revised Version)</i>
TDO	Triptófano-Dioxigenasa
TNF-alpha	Tumor Necrosis Factor-alpha
TRP	Triptófano
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

Introducción: El virus de la hepatitis C (VHC) que afecta al 3% de la población mundial produce hepatitis crónica que en muchos casos evoluciona a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. El tratamiento actual de la hepatitis crónica C (HCC) con interferón pegilado (PegIFN) y la ribavirina (RBV) puede inducir ansiedad y depresión.

Objetivos: Conocer la incidencia de depresión y ansiedad inducida por el tratamiento con PegIFN y RBV, sus factores de riesgo basales, incluidos los rasgos de la personalidad y la asociación de dichos trastornos con la adherencia al tratamiento y su eficacia.

Método: Dos estudios longitudinales de cohortes de pacientes con HCC tributarios de tratamiento con PegIFN y RBV. Procedimiento: Evaluación basal, y a las 4, 12, 24 y 48 semanas de tratamiento. Valoración del grado de adherencia al tratamiento y de la respuesta virológica sostenida (RVS). Variable dependiente: depresión y/o ansiedad inducida (Patient Health Questionnaire/entrevista estructurada SCID-DSM-IV). Variables independientes basales: datos sociodemográficos y biológicos, antecedentes personales (SCID-DSM-IV) y familiares, escala hospitalaria de depresión y ansiedad e inventario de temperamento y carácter de Cloninger. Análisis de supervivencia (Kaplan-Meier y Cox) y de regresión logística.

Resultados: *Estudio 1:* Cohorte de 176 pacientes. Incidencia de depresión y/o ansiedad inducida del 36% durante 24 semanas. Variables predictivas: sintomatología depresiva (OR=27,8; IC95%=2,8-333; p=0,006), estudios primarios (OR=3,1; IC95%= 1,4-7,0; p=0,01) e inmigrante (OR=3,2; IC95%=1,1-9,5; p=0,03). La aparición de depresión y/o ansiedad inducida se asocia a una baja adherencia (79% vs. 91%; p=0,04), sin diferencias significativas en la RVS. *Estudio 2:* Cohorte de 204 pacientes. Incidencia de depresión inducida del 42% durante 48 semanas. Variables predictivas: sintomatología depresiva (HR=1,1; IC95%=1,0-1,2; p=0,013), antecedentes del estado de ánimo (HR=0,4; IC95%=0,2-0,6; p<0,001), baja “autodirección” (HR=0,6; IC95%=0,4-0,9; p=0,009), “malos hábitos” (HR=2,9; IC95%=1,4-6,1; p=0,04), alta “fatigabilidad” (HR=0,4; IC95%=0,2-0,7; p=0,01) y “desorden” (HR=0,4; IC95%=0,2-0,8; p=0,08).

Conclusiones: Se confirma la alta incidencia de depresión y ansiedad inducida durante el tratamiento de la HCC con PegIFN y RBV. Un bajo nivel de estudios, ser inmigrante y tener sintomatología depresiva basal predicen la depresión/ansiedad inducida a las 24 semanas. Tener antecedentes de trastorno del estado de ánimo, sintomatología depresiva basal y rasgos de la personalidad relacionados con la falta de recursos para afrontar los efectos secundarios del tratamiento y la disminución de la calidad de vida predicen la depresión inducida a las 48 semanas. La aparición de estos trastornos psiquiátricos disminuye la adherencia, aunque su detección precoz y su manejo con un abordaje multidisciplinar mejoran la posibilidad de conseguir la RVS.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Infección por el virus de la hepatitis C	12
1.1.1. Datos epidemiológicos de la infección	12
1.2. Tratamiento de la hepatitis crónica C	14
1.2.1. Criterios de inclusión y exclusión en el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina	15
1.2.2. Dosis indicadas de interferón pegilado y ribavirina	17
1.2.3. Efectos adversos del tratamiento	18
1.3. Trastorno psiquiátrico inducido como efecto adverso del tratamiento de la hepatitis crónica C con interferón pegilado y ribavirina	18
1.3.1. Diagnóstico de la depresión inducida por interferón	25
1.3.2. Mecanismos fisiopatológicos de la depresión inducida por interferón	26
1.3.3. Evaluación del trastorno psiquiátrico inducido por interferón	28
1.3.4. Tratamiento del trastorno psiquiátrico inducido por interferón	29
1.3.5. Factores de riesgo de sufrir trastorno psiquiátrico inducido por interferón	30
1.3.6. La personalidad como factor de riesgo de trastorno psiquiátrico inducido por interferón	33
1.3.7. Factores relacionados con la falta de adherencia al tratamiento	34
1.4. Relación entre personalidad y depresión	36
1.4.1. Definición de personalidad	36
1.4.2. Modelo de personalidad de Cloninger	37
1.4.3. Personalidad y depresión	38
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES	41

3. ESTUDIO 1. <i>De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C</i>	44
3.1. Hipótesis y objetivos	45
3.2. Método	45
3.2.1. Diseño	45
3.2.2. Selección de sujetos	46
3.2.3. Instrumentos de evaluación	47
3.2.4. Análisis estadístico	50
3.3. Resultados	51
4. ESTUDIO 2. <i>Pegylated interferon and ribavirin-induced depression in chronic hepatitis C: Role of personality</i>	62
4.1. Hipótesis y objetivos	63
4.2. Método	64
4.2.1. Diseño	64
4.2.2. Selección de sujetos	64
4.2.3. Instrumentos de evaluación	65
4.2.4. Análisis estadístico	69
4.3. Resultados	70
5. DISCUSIÓN	85
5.1. Resultados más relevantes del análisis de los datos de la investigación	86
5.2. Nuevas aportaciones de la presente investigación	87
5.3. Posibles razones que justifican los hallazgos obtenidos en la investigación	89

Depresión y Ansiedad Inducida por Interferón Pegilado y Ribavirina en Hepatitis Crónica C	10
5.3.1. Incidencia de patología inducida durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C	89
5.3.2. Factores de riesgo de depresión/ansiedad inducida durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en los pacientes con hepatitis crónica C	90
5.3.3. Adherencia, respuesta virológica sostenida y patología psiquiátrica inducida durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C	97
5.3.4. Características diferenciales de la depresión primaria versus la inducida durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con virus de la hepatitis C	98
5.4. Limitaciones y ventajas de la investigación	100
5.5. Implicaciones prácticas de los resultados de la investigación	101
5.6. Nuevas líneas de investigación futura	102
6. CONCLUSIONES	103
7. BIBLIOGRAFÍA	106
8. ANEXOS	136

INTRODUCCIÓN

1.1. Infección por el virus de la hepatitis C

1.1.1. Datos epidemiológicos de la infección

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud pública que afecta al 3% de la población mundial (Alter y cols., 1999; Williams, 1999) y a un 1% de la población europea (Touzet y cols., 2000), en España, se estima que entre un 1,6 y un 2,6% de la población está infectada (Bruguera y Forns, 2006) y en Cataluña, la prevalencia de la infección se ha establecido en el 2,6% (Solà y cols, 2002).

Entre un 20% y un 30% de estos pacientes muestran una evolución desfavorable de la hepatitis crónica C (HCC) y desarrollan cirrosis hepática tras un período de tiempo variable que suele oscilar entre 15 y 25 años y, una vez presentada la cirrosis, desarrollarán cáncer de hígado cada año entre un 1% y un 4% (El-Serag, 2002; Fattovich, Stoffolini, Zagni y Donato, 2004; Lauer y Walker, 2001; Thomas y Seef, 2005). La infección crónica por el VHC es, en la actualidad, la primera causa de enfermedad hepática crónica y constituye la principal indicación de transplante de hígado en los países occidentales (Alter y Seef, 2000).

El VHC es un virus ARN de cadena única que se replica a gran velocidad en el hígado. La lesión hepatocelular en la HCC parece ser que no es debida a la acción directa del VHC, sino que es secundaria a la reacción inmunológica celular (células “natural killer”, CD8+ y T) que éste produce (Hoofnagle y Seeff, 2006). Existen seis posibles genotipos del VHC (1, 2, 3, 4, 5 y 6) distribuidos de forma diferente en la población mundial. El genotipo 1 tiene una mayor prevalencia en los Estados Unidos, Europa y Japón donde supera el 70% de los casos (Sy y Jamal, 2006). Sin embargo, en algunos países europeos se ha observado un aumento de la prevalencia del genotipo 3 en la subpoblación de pacientes con adicción a drogas por vía parenteral (ADVP). En China, es mayoritario el genotipo 2 (52%) y en amplias zonas del sudeste asiático como Tailandia, Pakistán e India predomina el genotipo 3. Por el contrario, el genotipo 4 es

más prevalente en África y Oriente Medio. Por último, el genotipo 5 se ha descrito en Sudáfrica y el 6 en el Sudeste Asiático aunque en ambos casos con muchísima menor prevalencia.

El modo de transmisión más frecuente del VHC es la vía parenteral aunque, en determinadas situaciones puede transmitirse también por vía sexual. La transmisión parenteral es muy frecuente, en sujetos con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) representando más del 50% de los contagios en los países europeos (Wiessing y cols., 2008). La transmisión por transfusión de sangre y derivados contaminados se produjo con mucha frecuencia antes de 1990, año del descubrimiento del VHC.

Los pacientes infectados por el VHC presentan una gran prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos, como la depresión o los trastornos de ansiedad, que pueden alcanzar respectivamente hasta el 60% (Gallegos-Orozco y cols., 2003) y el 24% de los casos (Golden, O'Dwyer y Conroy, 2005). Ambos trastornos son independientes del modo de contagio y de la severidad de la HCC (Dieperink, Willenbring y Ho, 2000; Johnson, Fisher, Fenaughty y Theno, 1998) y su presencia empeora de forma significativa la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) (Bonkovsky y cols., 2007; Foster, Goldin y Thomas, 1998; Gutteling y cols., 2006; Häuser, Zimmer, Schiedermaier y Grandt, 2004; Lim, Cronkite, Goldstein y Cheung, 2006). La elevada prevalencia de dichos trastornos en estos pacientes puede deberse a varias razones. En primer lugar, un porcentaje importante de los pacientes infectados por VHC presentan el antecedente de ADVP población que con mucha frecuencia tiene sintomatología depresiva (56%) (Golub y cols., 2004). En segundo lugar, la producción de citoquinas proinflamatorias causada por bacterias e infecciones virales como el VHC, incrementan la actividad de una de las enzimas metabolizadoras (la indoleamina 2,3-dioxigenasa; IDO) del triptófano (TRP), amino ácido precursor de la serotonina (5-HT) (Hirata, Hayaishi,

Fujiwara, Senoh y Tokuyama, 1975; Moroni, 1999). Los niveles bajos de TRP en suero reducen la síntesis de 5-HT en el cerebro facilitando la aparición de síntomas clínicos relacionados con la depresión (McDonald, Mann y Thomas, 1987).

1.2. Tratamiento de la hepatitis crónica C

El objetivo primario del tratamiento de la HCC es la erradicación definitiva del VHC la cual se consigue en más del 96% de los pacientes que presentan carga viral indetectable seis meses después de finalizar el tratamiento situación que se conoce como respuesta virológica sostenida (RVS) (Myers, Regimbeau y Thevenot, 2002). Evidencias recientes han confirmado que en estos casos la progresión de la enfermedad es prácticamente nula alcanzándose, en muchos la regresión de la enfermedad hepática (George y cols., 2009).

A partir del 2002, el tratamiento recomendado en la HCC es el interferón alfa (IFN) y la ribavirina (RBV) (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statements: management of hepatitis C, 2002). El IFN es una citoquina que tiene una función importante en la respuesta inmune antiviral (Feld y Hoffnagle, 2005). La RBV es un análogo de los nucleósidos con una amplia actividad contra patógenos virales (Feld y Hoffnagle, 2005) que actúa evitando la replicación viral del VHC (Lau, Tang, Liam y Hong, 2002). En el año 1991 se inició el tratamiento de la HCC mediante la monoterapia con IFN, aunque las tasas de RVS obtenidas eran inferiores al 20%. Con la combinación del IFN convencional y la RBV la tasa de RVS mejoró considerablemente hasta alcanzar el 40%-45% (McHutchison y cols., 1998; Poynard y cols., 1998). El desarrollo de un IFN con una vida media más larga, gracias a la adición de un glicol polietileno en la molécula del IFN, interferón pegilado (PegIFN), permite mantener niveles terapéuticos estables de IFN con una administración semanal por vía

subcutánea. (Glue y cols., 2000). Ello facilita el el cumplimiento del tratamiento, mejora su tolerancia y lo que resulta más importante, su efectividad.

En la actualidad, se disponen de dos tipos de PegIFN: el alfa-2a (PegIFN-alfa-2a) y el alfa-2b (PegIFN-alfa-2b). Los estudios de registro confirmaron unas tasas de RVS entre el 54% y el 56% cuando se utilizan en combinación con RBV (Fried y cols., 2002; Manns y cols., 2001). Hay que señalar que existen diferencias en la dosis de RBV, la duración del tratamiento y la tasa de RVS en función del genotipo del VHC. Mientras que los pacientes con genotipos 1 y 4 precisan dosis de RBV de 1000 ó 1200 mg durante 48 semanas, en los enfermos con genotipos 2 y 3 son suficientes dosis de 800 mg durante 24 semanas (Hadziyannis y cols., 2004). Las tasas de RVS conseguidas con dichas pautas son del 52% en genotipo 1 y del 80% en los genotipos 2 y 3.

Además del genotipo del VHC, existen múltiples factores que influyen en la posibilidad de alcanzar una RVS con el tratamiento antivírico de la HCC entre los que destacan la edad, el sexo (Poynard y cols., 2000), la raza (Conjeevaram y cols., 2006), la carga viral (Poynard, McHutchison, Goodman, Ling y Albrecht, 2000), el estadio de la enfermedad hepática valorado por el grado de fibrosis y/o la presencia de cirrosis (Manns y cols., 2001) y factores metabólicos como la obesidad, la resistencia a la insulina y la esteatosis (Bressler, Guindi, Tomlinson y Heathcote, 2003; Romero-Gómez y cols., 2005).

1.2.1. Criterios de inclusión y exclusión en el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina

Los criterios internacionalmente aceptados en la actualidad para iniciar el tratamiento de la HCC son la edad superior a los 18 años, la presencia de ARN del VHC en suero, la evidencia histológica de lesión hepática, con enfermedad hepática compensada, el deseo de realizar correctamente el tratamiento, además de no presentar

contraindicaciones (Dienstag y McHutchinson, 2006; Ghany, Strader, Thomas y Seeff, 2009; National Institutes of Health Consensus Development Conference Statements: management of hepatitis C, 2002; Strader, Wright, Thomas y Sep, 2004).

La biopsia hepática permite determinar la severidad de la inflamación o la necrosis y el estadio en que está la enfermedad (Kleiner, 2005). Las dos puntuaciones histológicas más comunes son el índice Metavir (Bedossa y Poynard, 1996) y el índice Ishak (Ishak y cols., 1995). Se recomienda iniciar el tratamiento a partir de la fase de fibrosis portal (Puntuación Ishak ≥ 3 o Metavir ≥ 2) (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statements: management of hepatitis C, 2002). No obstante, hoy en día, no es indispensable realizar la biopsia para iniciar el tratamiento, ya que se trata de una técnica invasiva, costosa y con un cierto riesgo (Bedossa, Dargere y Paradis, 2003; Kleiner, 2005). La biopsia resulta especialmente útil en los pacientes con genotipos 1 y 4, en especial si hay sospecha de enfermedad avanzada (Bacon, 2002).

En pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es aconsejable plantear el tratamiento de la HCC una vez la enfermedad por el VIH esté estabilizada con o sin tratamiento antiretroviral. Sin embargo, es recomendable iniciarlo tan pronto como sea posible, ya que la enfermedad avanza más rápidamente que en los pacientes mono infectados por el VHC (Graham y cols, 2001).

Las contraindicaciones más importantes del tratamiento de la HCC son el embarazo (se desaconseja el embarazo hasta 6 meses después de terminar el tratamiento), mujeres en período de lactancia o que no acepten utilizar medidas contraceptivas durante el tratamiento, la hipersensibilidad conocida a alguno de los dos medicamentos (PegIFN y RBV), los pacientes con trasplantes de órganos funcionantes, las enfermedades autoinmunes y otras enfermedades respiratorias y cardiovasculares severas (Dienstag y McHutchinson, 2006; Ghany y cols., 2009; Strader y cols, 2004).

Datos preliminares parecen señalar que los pacientes con enfermedades mentales graves pueden beneficiarse del tratamiento (Dobmeier, Frick, Frank, Franke y Wolfersdorf, 2000; Huckans, Blackwell, Harms y Hauser, 2006). También es importante la abstinencia de alcohol y de otras sustancias de abuso, que podrían contraindicar el inicio del tratamiento y acarrear una recaída en los pacientes con antecedentes de abuso y dependencia de sustancias psicoactivas (Rowan, Dunn, El-Serag y Kunik, 2007). Se aconseja controlar la presencia de anemia, trombocitopenia o leucopenia ya que el tratamiento puede a su vez provocar estas alteraciones. En pacientes con disfunción renal se recomienda ajustar la dosis de RBV, ya que puede incrementar el riesgo de anemia hemolítica inducida.

1.2.2. Dosis indicadas de interferón pegilado y ribavirina

Las dosis recomendadas de PegIFN-alfa-2a es de 180 µg por semana (Fried y cols., 2002) y de PegIFN-alfa-2b es de 1,5 µg por kg de masa corporal por semana (Manns y cols., 2001). La duración y las dosis óptimas de RBV durante el tratamiento serían, en el genotipo 1, 48 semanas con una dosis de 1000 mg si el peso es <76 kg o de 1200 mg si su peso es >75 kg. Si a las 12 semanas no hay un descenso significativo del virus (>2log) o bien, sigue detectándose en sangre a las 24 semanas, se suspende el tratamiento dado que la posibilidad de conseguir una RVS es prácticamente nula. Las personas infectadas por los genotipos 2 ó 3 del VHC recibirán una dosis de 800 mg durante 24 semanas. En el genotipo 4 se recomienda 48 semanas de tratamiento y se detiene a las 24 semanas si no se negativiza el virus (El-Zayadi y cols., 2005; Hadziyannis y cols., 2004).

Creemos importante señalar que evidencias recientes han confirmado que el aumento de la duración del tratamiento en función del momento en que se consigue la negativización de la carga viral parece mejorar las tasas de RVS.

1.2.3. Efectos adversos del tratamiento

Los efectos adversos más comunes (>5%) del PegIFN son: artralgia, mialgia, fatiga, fiebre, cefalea, anorexia, diarrea, rash, pérdida de cabello y alteraciones psiquiátricas. Los efectos menos frecuentes (1-5%) son: infección bacteriana grave, inducción de anticuerpos, recaída de abuso de sustancias y marcada ansiedad y depresión. Otros síntomas más raros (<1%) son: neuropatía, anemia hemolítica, diabetes tipo 1, enfermedades autoinmunes, pérdida de visión, confusión, fallo renal, cardíaco y pulmonar, ataques de pánico, ideación suicida y psicosis aguda, (Fried, 2002). Los efectos adversos más frecuentes de la RBV son: hemólisis y anemia, que pueden ser motivo de reducción de dosis. Debido a los efectos adversos, este tratamiento combinado produce un empeoramiento significativo en la HRQoL del paciente, sobretodo en aquellos que lo mantendrán más tiempo que son los que consiguen una RVS. Por este motivo, adquiere una especial relevancia conseguir una buena adherencia al tratamiento (Younossi, Kallman y Kincaid, 2007).

1.3. Trastorno psiquiátrico inducido como efecto adverso del tratamiento de la hepatitis crónica C con interferón pegilado y ribavirina

El efecto adverso psiquiátrico más frecuente es la presencia de un episodio depresivo inducido; Estos episodios depresivos son parecidos a los definidos mediante los criterios diagnósticos del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), presentando anhedonia, humor depresivo, insomnio/hipersomnia, astenia, fatiga/falta de energía, anorexia y falta de concentración. Cuando el cuadro clínico no cumple los criterios del DSM-IV de depresión mayor se diagnostica como “trastorno del estado de ánimo inducido por PegIFN con síntomas depresivos” y si cumple criterios de depresión

mayor se diagnostica de “trastorno del estado de ánimo inducido por PegIFN con episodio similar al depresivo mayor”.

En 2007, Schafer, Wittchen, Seufert y Kraus publicaron una revisión crítica de los estudios realizados hasta el momento sobre la depresión inducida por IFN hasta el 2006. Los resultados de la misma pusieron de manifiesto que la gran variabilidad observada era debida a las diferencias en las poblaciones estudiadas, la metodología utilizada y a la poca definición de los instrumentos de cribaje utilizados, en particular para el diagnóstico de depresión mayor. En la presente tesis nos propusimos inicialmente realizar una revisión sistemática de los estudios publicados desde 1990 hasta 2008 utilizando los criterios de inclusión y exclusión propuestos por estos autores. En la revisión se incluyeron publicaciones que incluyeran los siguientes criterios: 1) La depresión inducida/asociada al tratamiento con IFN es, al menos, uno de los objetivos primarios o secundarios del estudio. 2) Publicaciones a partir de 1990 hasta 2008. 3) Artículos publicados en inglés. 4) Descripción detallada de los métodos y los aspectos metodológicos (cálculo de instrumentos psicométricos, criterios de depresión y diseño del estudio). 5) Muestras de al menos 10 pacientes. 6) Diseño longitudinal/medidas repetidas (al menos una evaluación antes del tratamiento y una durante el tratamiento). Fueron excluidas publicaciones con los siguientes criterios: 1) Pacientes tratados con IFN-alfa para otras enfermedades distintas de la HCC (ej: melanoma maligno). 2) Pacientes tratados con otras citoquinas diferentes al IFN alpha (ej: IFN beta, IFN gamma). En la Tabla 1 aparecen los resultados de esta revisión. De los 323 estudios iniciales identificados solamente 32 cumplían los criterios de selección y 291 fueron rechazados por cumplir los criterios de exclusión.

El rango de prevalencia de depresión inducida varía en dichos artículos, del 0% (Mulder y cols., 2000) o el 12% (Schäfer, Scheurlen, Weissbrich, Schöttker y Kraus, 2007), que serían los estudios más optimistas, a niveles que alcanzan hasta el 82% de

los pacientes que están en tratamiento con IFN sea en monoterapia o en combinación (Reichenberg, Gorman y Dieterich, 2005), aunque este último estudio se realizaron catorce evaluaciones durante el tratamiento. Aparte de estos resultados que pueden llegar a ser extremos, la mayoría de los estudios oscilan en rangos entre el 17% y el 39% (Bernstein, Kleinman, Barker, Revicki y Green, 2002; Castera y cols., 2006; Hunt y cols., 1997; Kraus, Schafer, Csef y Scheurlen, 2005; McHutchison y cols., 1998; Scalori y cols., 2000; Scalori y cols., 2005). En pacientes coinfectados por el VIH, la prevalencia oscila entre el 20% y el 26% (Torriani y cols., 2004).

En lo que sí parecen coincidir los estudios es en que existe un aumento significativo de las puntuaciones de depresión durante el tratamiento y, especialmente, en los primeros meses del tratamiento (Bonaccorso, Marino, Biondi y cols., 2002; Castera y cols., 2002; Castera y cols., 2006; Dan y cols., 2006; Jakiche y cols., 2007; Kraus, Schafer, Csef y Scheurlen, 2005; Lotrich, Rabinovitz, Gironda y Pollock, 2007; Malaguarnera y cols., 1998; Scalori y cols., 2000; Wichers, Koek, Robaey, Praamstra, y Maes, 2005; Wichers y cols., 2006; Wichers y cols., 2007), aunque después se estabilizan o tiende a disminuir en los siguientes meses (Castera y cols., 2002; Castera y cols., 2006; Hunt y cols., 1997; Kraus, Schafer, Csef y Scheurlen, 2005; Wichers y cols., 2005; Wichers y cols., 2006; Wichers y cols., 2007).

Tabla 1.

La tasa de incidencia de depresión inducida de PegIFN se sitúa entre el 10% y el 46% (Bonaccorso, Marino, Biondi y cols., 2002; Carta y cols., 2007; Castera y cols., 2002; Dell'Osso y cols., 2007; Evon y cols., 2008; Hauser y cols., 2002; Horikawa, Yamazaki, Izumi y Uchihara, 2003; Kraus, Schafer, Faller, Csef y Scheurlen, 2003; Lotrich y cols., 2007; Miyaoka y cols., 1999; Morasco y cols., 2007; Pariente, Orru, Baita, Farci y Carpinello, 1999; Quarantini y cols., 2007; Robaey y cols., 2007; Schäfer, Schmidt y cols., 2003; Wichers y cols., 2005; Wichers y cols., 2006; Wichers y

cols., 2007). En los pacientes coinfectados por el VIH en tratamiento con IFN o PegIFN y RBV se ha descrito una tasa de incidencia de depresión del 9% al 40% (Carrat y cols., 2004; Laguno y cols., 2004; Moreno y cols., 2004), la mayoría de ellos (60%) en las 12 primeras semanas de tratamiento (Laguno y cols., 2004) (Tabla 1). Finalmente, en estudios de tratamiento con IFN en pacientes infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) que utilizan las mismas dosis y pautas que las descritas en los pacientes infectados por el VHC, la prevalencia de depresión inducida por el tratamiento es significativamente inferior (4 vs. 22%) (Marcellin y cols., 2008). Aunque este hecho no ha podido ser explicado con claridad, podría sugerir una interacción entre el sistema nervioso central de los pacientes y el VHC que no existe en la infección por el VHB.

Respecto a otros trastornos psiquiátricos inducidos por el tratamiento con PegIFN y RBV, existen un número escaso de publicaciones. Por ejemplo, en los trastornos de ansiedad observamos que la incidencia se sitúa entre el 9,6% y el 19% (Carta y cols., 2007; Evon y cols., 2008), en la ansiedad generalizada en un 3,3% y en un 8,9% en el trastorno por pánico (Carta y cols., 2007; Quarantini y cols., 2007). Otro trastorno estudiado es la manía inducida por el tratamiento con PegIFN y RBV, que se sitúa en un 3% de los casos y la hipomanía de tipo irritable en un 40% de los casos (Constant, Castera, Dantzer y cols., 2005).

Tabla 1. Revisión sistemática de los estudios publicados entre 1990 y 2008 sobre el aumento sintomatología depresiva, prevalencia e incidencia de depresión inducida por el tratamiento con interferón en pacientes con hepatitis crónica C.

Referencia	Diseño	N	Objetivos	Instrumento Psicométrico	Evaluaciones (semanas)	Frecuencia Depresión Inducida por IFN	Tipo Tratamiento
Prevalencia Depresión Inducida en paciente monoinfectados por VHC							
Hunt y cols., 1997*	Prospectivo	26	Efectos adversos psiquiátricos	HADS BDI SF-36	Basal, 4 y 24	12% BDI depresión moderada a severa 8% HADS Incremento depresión (p= 0,05)	IFN
McHutchison y cols., 1998	Prospectivo RCT	912	Respuesta terapéutica Depresión objetivo 2°	Paciente/doctor	1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48	IFN: 37% depresión IFN+RBV: 36% depresión	IFN+RBV <i>Vs.</i> IFN
Davis y cols., 1998	Prospectivo RCT	345	Comparar eficacia IFN <i>vs.</i> IFN + RBV Depresión objetivo 2°	Doctor	1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48	IFN: 11% depresión IFN+RBV: 16% depresión	IFN+RBV <i>Vs.</i> IFN
Scalori y cols., 2000	Prospectivo	67	Factores riesgo depresión inducida	MMPI ZSRDS Entrevista investigación	Basal y 12	24% depresión (3 meses IFN) Incremento depresión (p=0,001)	r-IFN α 2
Mulder y cols., 2000*	Prospectivo	63	Efectos adversos psiquiátricos	SCL-90-R SCID	Basal y 4, 8, 12, 16, 20 y 24	0% TDM	IFN
Bernstein y cols., 2002	Procedente de 1441 sujetos Abierto, randomizado	448	RVS del tratamiento en su HRQoL Depresión objetivo 2°	BDI FSS SF-36	Basal y 24	33,7% depresión moderada	IFN+RBV <i>Vs.</i> PegIFN+RBV
Kraus, Schafer, Csef y Scheurlen, 2005	Prospectivo	98	Efectos adversos psiquiátricos	HADS SCL-90	Basal, 4, 12 y 24	PegIFN <i>Vs.</i> IFN (33,3% <i>vs.</i> 40%; p= NS) Incremento depresión (p<0,001)	IFN+RBV <i>Vs.</i> PegIFN+RBV
Reichenberg y cols., 2005*	Prospectivo	50	Evaluación de la depresión y el deterioro cognitivo	CES-D	Basal, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48	TDM en el 82% pacientes	PegIFN+RBV
Scalori y cols., 2005	Prospectivo	185	Prevalencia depresión Factor de riesgo MMPI Eficacia de los antidepresivos	MMPI (escala depresión) Paciente/doctor/psiquiatra	Basal y 12	17% con trastorno "psiquiátrico"	IFN+RBV
Castera y cols., 2006	Prospectivo	105	Asociación entre adherencia efectos adversos psiquiátricos y RVS	MADRS SCID	Basal, 4, 12 y 24	39% efectos adversos psiquiátricos; 16% TDM Incremento depresión (p<0,001)	PegIFN+RBV
Schäfer, Scheurlen y cols., 2007	Prospectivo	101	Depresión inducida predictora de RVS	HADS Entrevista Psiquiátrica DSM-IV	Basal, 4, 12 y 24	12,3% de TDM en pacientes con RVS <i>vs.</i> 10,7% sin RVS (P= NS)	PegIFN+RBV
Prevalencia de la Depresión Inducida en pacientes coinfectados por el VIH							
Torriani y cols., 2004	Prospectivo RCT Multicéntrico	868	Comparar la eficacia y seguridad del PegIFN +RBV <i>Vs.</i> PegIFN+placebo <i>Vs.</i> IFN+RBV	Paciente/doctor	Basal, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48	22% depresión IFN+RBV 20% PegIFN+placebo 26% PegIFN+RBV	PegIFN +RBV <i>Vs.</i> PegIFN+placebo <i>Vs.</i> IFN+RBV

Tabla 1. Revisión sistemática de los estudios publicados entre 1990 y 2008 sobre el aumento sintomatología depresiva, prevalencia e incidencia de depresión inducida por el tratamiento con interferón en pacientes con hepatitis crónica C (cont.)

Referencia	Diseño	N	Objetivos	Instrumento Psicométrico	Evaluaciones (semanas)	Frecuencia Depresión Inducida por IFN	Comentarios
Aumento Sintomatología Depresiva Inducida							
Malaguarnera y cols., 1998	Prospectivo Randomizado	96	Efectos adversos psiquiátricos	ZSRDS	Basal, 4, 12 y 24	ZSRDS (p<0,05) casos <i>I</i> s. (p= NS) controles Incremento máximo niveles depresión al mes	4 grupos con IFN <i>I</i> s. Control
Dan y cols., 2006	Prospectivo Cohortes	271	Asociación HRQoL, depresión y anemia	CES-D CLDQ SF-36	Basal, 4, 12, 24, 36 y 48	Incremento depresión	PegIFN+RBV
Jakiche y cols., 2007*	Prospectivo Cohortes	79	Asociación depresión inducida y antecedentes psiquiátricos	CES-D	Basal, 2, 4, 8, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48	Incremento basal vs. tratamiento de depresión (Ant. Psiq. <i>I</i> s. control) (p<0,05)	IFN+RBV
Incidencia Depresión Inducida en pacientes mono infectados por VHC							
Miyaoka y cols., 1999*	Prospectivo	66	Efectos adversos psiquiátricos	HAM-D DSM-III-R	Basal, 4, 12, y 24	43,9% depresión	IFN
Pariante y cols., 1999*	Prospectivo Cohortes	50	Tasas de abandono con tr. psiquiátrico basal Depresión y ansiedad objetivo 2º	SCID DSM-III-R	Basal, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 44 y 48	20% depresión moderada	IFN
Hauser y cols., 2002*	Prospectivo Cohortes	39	Efectos adversos depresión	BDI SCID	Basal, 1, 6, 8, 12, 16, 20 y 32	33% incidencia TDM	IFN
Bonaccorso, Marino, Biondi y cols., 2002*	Prospectivo Cohortes	30	Incidencia síntomas depresivos y TDM	MADRS DSM-IV	Basal y 12	Incremento depresión (P= 0,0008) 40,7% TDM	IFN
Castera y cols., 2002*	Prospectivo Cohortes	33	Incidencia síntomas depresivos y TDM Factores de riesgo depresión inducida	MADRS SADSL DSM-IV	Basal y 12	Incremento depresión (p = 0,01); 24% síntomas depresivos; 12% TDM	IFN
Kraus y cols., 2003*	Prospectivo	104	Incidencia depresión, espectro e intensidad	HADS SCL-90	Basal, 4, 12 y 24	15,5 depresión	PegIFN+RBV <i>I</i> s. Control
Horikawa y cols., 2003*	Prospectivo	99	Incidencia depresión Factores de riesgo depresión inducida	HAM-D MAS ZSRDS SCID DSM-IV	Basal, 4, 8, 12, 16, 20 y 24	23,2% TDM	IFN
Schäfer, Schmidt y cols., 2003	Prospectivo 4 grupos estratificados	81	Efectos adversos del trat. y adherencia en grupos de riesgo psiquiátrico	MADRS DSM-IV	Basal, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48	16% incidencia TDM TDM totales 25,9%	PegIFN+RBV
Wichers y cols., 2005	Prospectivo	16	Factor de riesgo: depresión con síntomas vegetativos	HAM-D MADRS SCID	Basal, 1, 2, 4, 8, 12 y 24	31% incidencia TDM Incremento depresión (p<0,001) a las 8 sem. Máxima prevalencia 4 sem.	PegIFN+RBV y IFN+RBV

Tabla 1. Revisión sistemática de los estudios publicados entre 1990 y 2008 sobre el aumento sintomatología depresiva, prevalencia e incidencia de depresión inducida por el tratamiento con interferón en pacientes con hepatitis crónica C (cont.)

Referencia	Diseño	N	Objetivos	Instrumento Psicométrico	Evaluaciones (semanas)	Frecuencia Depresión Inducida por IFN	Tipo Tratamiento
Wichers y cols., 2006	Prospectivo Cohortes	16	Factores riesgo: activación inmunológica basal	HAM-D MADRS SCID	Basal, 1, 2, 4, 8, 12 y 24	31% incidencia TDM Incremento depresión (p<0,001) a las 8 sem. Máxima prevalencia 4 sem.	PegIFN+RBV
Carta y cols., 2007	Prospectivo Randomizado	135	HCC está asociado independientemente con la depresión	CIDI DSM-IV	No específica	32,6% de TDM	IFN+RBV
Morasco y cols., 2007*	Prospectivo RCT	33	Eficacia paroxetina prevención episodios depresivos	HAM-D SCID	Basal, 4, 8, 12, 16, 24, 36 y 48	35,7% paroxetina vs. 31,6% placebo (p= NS)	PegIFN+RBV y IFN+RBV
Dell'Osso y cols., 2007	Prospectivo Multicéntrico	49	Síntomas hipomaniacos y ansiedad en Depresión inducida	MOODS-SR STAI SCID	Basal, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 44 y 48	12% TDM	PegIFN+RBV
Wichers y cols., 2007	Prospectivo	17	Rol citoquinas y eje HPA Depresión objetivo 2°	HAM-D MADRS SCID	Basal, 1, 2, 4, 8, 12 y 24	31% incidencia TDM Incremento depresión (p<0,001) a las 8 sem. Máxima prevalencia 4 sem.	PegIFN+RBV y IFN+RBV
Lotrich y cols., 2007	Prospectivo Cohortes	23	Factores predictivos depresión inducida	BDI HADS NEO-FFI SCL-90 SCID	Basal, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 30, 36, 40, 44 y 48	39% de TDM a las 12 sem. Incremento depresión HADS (p= 0,04) y BDI (p<0,0005)	PegIFN+RBV
Quarantini y cols., 2007*	Prospectivo Cohortes	30	Incidencia de los pacientes retratados	MINI	Basal, 4, 12 y 24	10% de TDM	PegIFN+RBV
Robaey y cols., 2007	Prospectivo Randomizado	49	Factores de riesgo: Síntomas vegetativos Depresión objetivo 2°	ZSRDS	Basal y 4	39% de TDM	PegIFN+RBV y IFN+RBV
Evon y cols., 2008*	Retrospectivo	215	Incidencia de trastorno depresión y/o ansiedad inducida	CES-D Paciente/doctor	Basal, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48	46% depresión	PegIFN + RBV
Incidencia Depresión Inducida en Muestras Coinfectadas por el VIH							
Carrat y cols., 2004	Prospectivo RCT	412	Comparar eficacia y seguridad de PegIFN+ RBV vs. IFN+RBV	Paciente/doctor	Basal, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48	24% PegIFN+RBV 29% IFN+RBV	PegIFN+RBV vs. IFN+RBV
Moreno y cols., 2004	Prospectivo Abierto	35	Eficacia y seguridad de PegIFN+ RBV	Paciente/doctor	Basal, 2, 4, 8 12, 16, 20, 24	9% depresión	PegIFN+RBV
Laguno y cols., 2004	Prospectivo	113	Incidencia de los síntomas depresivos	Psiquiatra	Basal, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 y 48	40% depresión	PegIFN+RBV y IFN+RBV
* Estudios que no especifican si la coinfección por el VIH es motivo de exclusión. Tests autoadministrados: BDI, Beck Depression Inventory; CES-D, Centre for Epidemiologic Studies- Depression Scale; CLDQ, Chronic Liver Disease Questionnaire; FSS, Fatigue Severity Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; HCC, Hepatitis Crónica C; IFN, interferón; HRQL, Health Related Quality of Life; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MINI, Mini-International Neuropsychiatric Interview; MMPI, Minnesota Multiphasic Personality Inventory; MOODS-SR, Mood Spectrum -Self Report; NEO-FFI, Neuroticism, Extraversion, Openness - Five Factor Inventory; SCL-90 R, Symptom Checklist 90 Items revised; SF-36, Short-form 36 Health Survey; ZSRDS, Zung Self-rating Depressive Scale. CIDI, Composite International Diagnostic Interview; DSM-III-R and DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, revised 3rd & 4th edition and fourth edition, respectively; SADS-L, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Lifetime; SCID, Structured Interview for DSM-IV-R; TDM, Trastorno Depresivo Mayor PegIFN, Pegylated Interferón; RBV, Ribavirina; RCT: Randomizado, controlado, trial; RVS, Respuesta Viroológica Sostenida; VHC, Virus Hepatitis C.							

Parece que no existen grandes diferencias en los efectos adversos psiquiátricos de los dos tipos de PegIFN, es decir, el PegIFN-alfa-2a y PegIFN-alfa-2b. Un estudio comparativo entre ambas medicaciones demostró que los índices de incidencia de síntomas depresivos son muy similares (61% con PegIFN alfa-2a vs. 65% con PegIFN-alfa-2b a las 12 semanas de tratamiento) (Neri, Pulvirenti y Bertino, 2006). Los síntomas depresivos relacionados con el PegIFN alfa-2a fueron: fatiga (54%), insomnio (37%), irritabilidad (24%) y pérdida de apetito (21%) mientras que los pacientes que recibieron PegIFN alfa-2b mostraron: fatiga (64%), insomnio (40%), irritabilidad (35%) y pérdida de peso (29%). Ello podría sugerir que el PegIFN-alfa-2b se tolera un poco peor que el PegIFN-alfa-2a, aunque dichos datos momento no permiten extraer ninguna conclusión definitiva (Fried y cols., 2002; Manns y cols., 2001).

1.3.1. Diagnóstico de la depresión inducida por interferón

Una de las dificultades en el diagnóstico de la depresión inducida por IFN, dentro de los criterios diagnósticos del DSM-IV, es que algunos de sus síntomas coinciden con los que se observan cuando se estimula el sistema inmunológico durante el proceso de una enfermedad o en una terapia con citoquinas como son la fatiga, el entecimiento psicomotor, el insomnio y la anorexia (Cotler y cols., 2000). Tanto en modelos animales como en los seres humanos, la administración de citoquinas provoca una conducta de enfermedad que incluye síntomas como fatiga, anhedonia, aislamiento social, entecimiento psicomotor, anorexia y consumo de agua, disminución de la libido, hiperalgesia, alteración del sueño y deterioro cognitivo (Bluthe, Dantzer y Kelley, 1992). Estos síntomas neurovegetativos podrían ser un síndrome diferente de la depresión, que se caracterizaría más por humor depresivo, ansiedad y alteraciones

cognitivas. Los síntomas neurovegetativos aparecerían más en momentos tempranos del tratamiento y los síntomas depresivos más tarde (Capuron, Gumnick y cols., 2002).

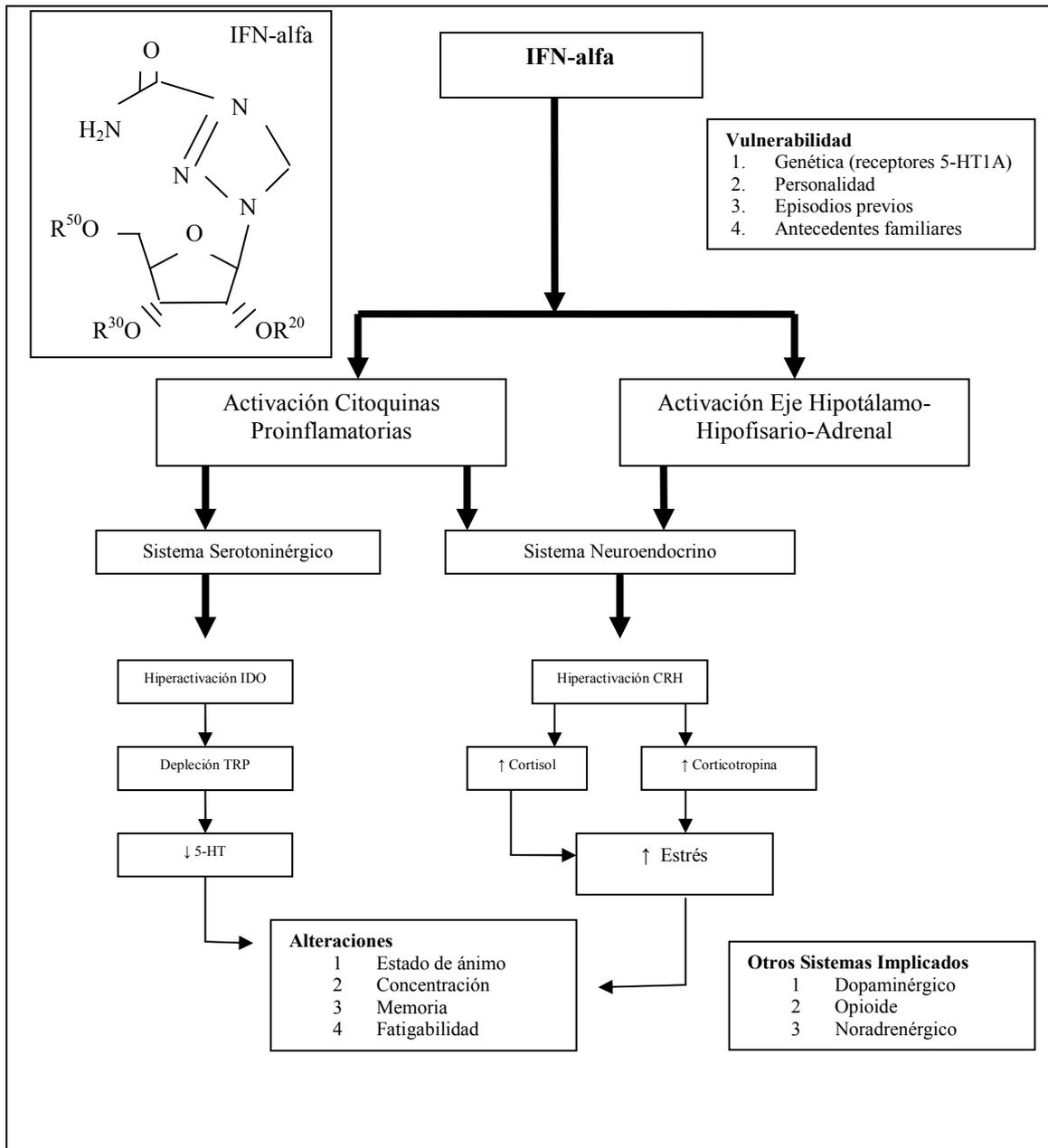
1.3.2. Mecanismos fisiopatológicos de la depresión inducida por interferón

Es conocido que los procesos que activan el sistema de las citoquinas, pueden predisponer a sufrir episodios depresivos (Kent, Bluthé, Kelley y Dantzer, 1992). La inducción de citoquinas proinflamatorias produce la activación de diversos mecanismos cerebrales que intervienen en la etiopatogenia de la depresión: el sistema serotoninérgico y el sistema neuroendocrino a través del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Por un lado, el IFN induce la enzima IDO que canaliza el metabolismo del TRP, precursor de la serotonina (5-HT). La depleción del TRP inducido por el IDO produce una disminución de la disponibilidad de la 5-HT que a su vez produce una disforia significativa en algunos pacientes (Capuron y cols., 2003). Los pacientes que reciben IFN presentan una correlación entre unos niveles reducidos de TRP y la aparición de síntomas depresivos (Bonaccorso, Marino, Puzella y cols., 2002; Capuron, Ravaut y cols., 2002; Gochee y cols., 2004; Wichers y Maes, 2004). Por otro lado, en el sistema neuroendocrino, la administración de IFN provoca una hiperactividad de la hormona liberadora de la corticotropina (CRH), lo que incrementa la producción de la corticotropina y el cortisol, mecanismos relacionados con el estrés y la depresión (Wichers y cols., 2007). La hiperactividad de la CRH y del IDO se correlaciona con síntomas específicos de la depresión (humor depresivo, dificultades atencionales, ansiedad y memoria subjetiva) pero no con los síntomas neurovegetativos (dolor, fatiga y anorexia) más comunes en un contexto de enfermedad (Capuron, Ravaut y cols., 2002). Otros posibles sistemas de neurotransmisión implicados son el sistema opioide, el sistema dopaminérgico y el noradrenérgico (Schaefer, Schwaiger, Pich, Lieb y Heinz,

2003). También se han descrito variantes genéticas que confieren mayor vulnerabilidad a sufrir depresión inducida en el gen de la apolipoproteína, el alelo epsilon 4 (Gochee y cols., 2004) y en el gen del receptor 5-HT1A, la variante HTR1A (Kraus y cols., 2007).

Figura 1

Figura 1. Mecanismos etiopatogénicos de la depresión inducida por IFN-alfa



1.3.3. Evaluación del trastorno psiquiátrico inducido por interferón

Algunos estudios han intentado validar instrumentos de cribaje de trastornos psiquiátricos en pacientes con HCC, sobretodo de cuadros depresivos. Golden, Conroy y O'Dwyer (2007), llevaron a cabo un estudio de validación y fiabilidad de los tests auto-administrados Beck Depression Inventory (BDI) (Beck, Steer y Brown, 1996) y Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond y Snaith, 1983) como instrumentos de cribaje de depresión y/o ansiedad en pacientes con HCC. Los tres tests obtuvieron una alta fiabilidad $>0,84$.

El BDI obtuvo una sensibilidad del 88% y una especificidad del 75% para el cribaje de depresión y un coeficiente kappa de 0,54 frente al SCID-I-DSM-IV como patrón oro. Sin embargo, la sub-escala de depresión del HADS mostró una baja sensibilidad como cuestionario de cribaje de depresión (52%) y una buena especificidad (83%). El coeficiente kappa frente al diagnóstico clínico fue del 0,35. Cuando analizaron la sub-escala de ansiedad del HADS como cribaje de depresión obtuvieron una sensibilidad del 88%, una especificidad del 68% y un coeficiente kappa del 0,47. En otro estudio con pacientes infectados por el VHC con antecedentes de ADVP, obtuvo unos resultados parecidos con el BDI, con un coeficiente kappa del 0,46 comparándolo con el CES-D (Golub y cols., 2004).

Otro de los tests que se han intentado validar ha sido el Patient Health Questionnaire (PHQ), un sencillo test auto-administrado que proviene del paquete del Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) (Spitzer y cols., 1994). Dbouk, Arguedas y Sheikh (2007) realizaron un estudio mediante el PHQ frente a los cuestionarios BDI y CES-D en pacientes infectados por el VHC, con y sin tratamiento con IFN, obteniendo muy buenos resultados (correlación de 0,86).

1.3.4. Tratamiento del trastorno psiquiátrico inducido por interferón

Clínicamente, los pacientes con depresión inducida han sido tratados de forma empírica con antidepresivos, la mayoría de las veces con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), aunque se han utilizado otros fármacos como son metilfenidato, inhibidores selectivos de la recaptación de la dopamina y la noradrenalina como el bupropión, antipsicóticos como la amisulpirida y la levosulpirida y la hierba de origen oriental Mao-to (Camacho y Ng, 2006; D'Innella, Zaccala, Terazzi, Olgiati y Torre, 2003; Gleason, Yales y Philippsen, 2005; Hauser y cols., 2000; Kainuma y cols., 2004; Maddock y cols, 2004; Malek-Ahmadi y Ghandour, 2004). También se ha propuesto añadir 5-hidroxitriptófano al tratamiento antidepresivo para potenciar su efecto terapéutico (Turner y Blackwell, 2005). Los resultados de estos tratamientos tienen un bajo nivel de evidencia científica ya que los datos de los que disponemos hasta hace poco tiempo provienen de ensayos abiertos, no randomizados o bien de la experiencia de casos únicos o serie de casos. A partir de la publicación en el año 2001 (Musselman y cols., 2001) de un ensayo clínico con paroxetina, un ISRS, como tratamiento preventivo de estos episodios inducidos por IFN para el tratamiento del melanoma maligno se pusieron en marcha diferentes estudios controlados, doble ciego, paroxetina *vs.* placebo cuyos resultados sugieren que si bien el antidepresivo reduce la severidad de los síntomas depresivos no previene su aparición, siendo mayor su eficacia en pacientes con sintomatología depresiva basal. No obstante, ambos estudios han sido realizados con muestras pequeñas por lo que sus resultados no son por el momento concluyentes (Morasco y cols, 2007; Raison y cols., 2007). Otro estudio controlado con escitalopram *vs.* placebo ha mostrado su utilidad en aquellos pacientes con depresión previa en remisión parcial y que necesitan iniciar el tratamiento con PegIFN y RBV (Gleason y cols., 2005).

Por tanto, todo parece indicar que la prevención de episodios depresivos inducidos durante el tratamiento con PegIFN y RBV mediante antidepresivos, podría ser útil en aquellos pacientes que ya muestran una tendencia a padecerlos (subgrupo con puntuaciones de depresión elevadas a nivel basal) (Gleason y cols., 2005; Raison y cols., 2007).

Respecto a otros trastornos psiquiátricos inducidos por IFN, la bibliografía de la que se dispone es menor y se trata de observaciones no controladas, aconsejándose la utilización de ansiolíticos benzodiazepínicos o neurolepticos en el caso de la irritabilidad (Maddock y cols., 2004), de lamotrigina en episodios depresivos bipolares inducidos (Navinés, Castellví, Solà y Martín-Santos, 2008) y de antipsicóticos, habiéndose descrito desde haloperidol, clozapina y quetiapina (Onyike, Bonner, Lyketsos y Treisman, 2005; Rifai, 2006; Rossi y cols., 2002) o risperidona (Quarantini y cols., 2007) en episodios psicóticos inducidos.

1.3.5. Factores de riesgo de sufrir trastorno psiquiátrico inducido por interferón

En este apartado al revisar la literatura sobre el tema nos encontramos con los mismos problemas que cuando intentamos establecer la prevalencia e incidencia de episodios depresivos inducidos durante el tratamiento con IFN. Los resultados resultan excesivamente variables debido en parte a problemas metodológicos. Como observamos en la tabla 2, el mayor factor predictivo de sufrir depresión inducida durante el tratamiento con PegIFN y RBV, en los estudios revisados, es la presencia de sintomatología depresiva antes de iniciar el tratamiento (Castera y cols., 2002; Castera y cols., 2006; Dell'Osso y cols., 2007; Hauser y cols., 2002; Lotrich y cols., 2007; Miyaoka y cols., 1999; Mulder y cols., 2000; Reichenberg y cols., 2005). Otras variables predictoras son los antecedentes psiquiátricos (Castera y cols., 2006; Evon y

cols., 2008), antecedentes de ADVP (Castera y cols., 2006), pacientes con cribaje positivo en el espectro de síntomas hipo/maníacos (Dell'Osso y cols., 2007), edad avanzada (Horikawa, Yamazaki, Izumi y Uchihara, 2003), edad joven (Castera y cols., 2006) y pacientes caucásicos (Hauser y cols., 2002).

También se han descrito variables biológicas que podrían ser predictivas. Las concentraciones basales de interleuquinas en suero, en especial la IL-6 que sería la más predictiva, junto a las interleuquinas IL-10, la IL-2, el receptor soluble de la IL-2 y la TNF-alfa (Wichers y cols., 2006; Wichers y cols., 2007). Por otro lado, la aparición de síntomas vegetativos durante el tratamiento (insomnio, fatiga, anorexia...) relacionados con la depresión, podría predecir la depresión relacionada con los síntomas de tipo cognitivo (Robaeys y cols., 2007; Wichers y cols., 2005).

En un estudio de pacientes coinfectados con el VIH, no se encontró ningún factor de riesgo basal predictor de depresión inducida por IFN/PegIFN y RBV durante 48 semanas de tratamiento. Las variables analizadas fueron sexo, edad, tipo de contagio, consumo de alcohol, genotipo del VHC y contaje basal del VHC, VIH y CD4 (Laguno y cols., 2004).

El antecedente de consumo de sustancias de abuso puede ser un factor de riesgo, aunque también es necesario que se mantengan abstinentes durante el tratamiento. En primer lugar, por la pérdida de efectividad del tratamiento y, en segundo lugar, por las alteraciones psiquiátricas que provoca el abuso de sustancias (Fontana, Schwartz, Gebremariam, Lok y Moyer, 2002; Hauser y cols., 2002; Kraus y cols., 2003). Por último, se ha descrito como factor de riesgo un bajo apoyo social (McDonald, Mann y Thomas, 1987).

Tabla 2. Factores de riesgo de depresión inducida durante el tratamiento con PegIFN y RBV

Referencia	N	Instrumento Psicométrico	Variables basales estudiadas	Variables predictivas de depresión inducida
Estudios con pacientes mono infectados por VHC				
Miyaoka y cols., 1999	66	HAM-D DSM-III-R	Sexo, Edad Depresión	Niveles elevados de depresión
Pariante y cols., 1999	50	SCID DSM-III-R	Antecedente psiquiátrico	
Scalori y cols., 2000	67	MMPI ZSRDS Entrevista investigación	MMPI módulo depresión	MMPI módulo depresión
Mulder y cols., 2000	63	SCL-90 SCID	Antecedentes psiquiátricos SCL-90 (Depresión, Ira/hostilidad)	Niveles elevados de depresión
Hauser y cols., 2002	39	BDI SCID	Sexo, Edad, Etnia Depresión Antecedentes psiquiátricos y abuso sustancias	Cáucasicos Niveles elevados de depresión
Castera y cols., 2002	33	MADRS SADSL DSM-IV	Depresión Antecedente psiquiátrico	Niveles elevados de depresión
Horikawa y cols., 2003	99	HAM-D MAS ZSRDS SCID DSM-IV	Sexo, Edad, Nivel educativo, Estado civil Duración contagio HCC Tipo/Dosis IFN GOT, GPT Depresión/Ansiedad Tratamiento psiquiátrico Complicaciones sistema nervioso central	Edad avanzada
Schäfer y cols., 2003	81	MADRS DSM-IV	Grupo psiquiátrico <i>Vs.</i> Tratamiento con metadona <i>Vs.</i> Antecedente abuso sustancias <i>Vs.</i> Controles	
Wichers y cols., 2005	16	HAM-D MADRS SCID	Síntomas vegetativos relacionados con la depresión	Síntomas vegetativos relacionados con la depresión
Reichenberg y cols., 2005	50	CES-D	Depresión	Niveles elevados de depresión
Scalori y cols., 2005	185	MMPI (escala depresión) Paciente/doctor/psiquiatra	MMPI	Puntuaciones del MMPI de depresión >60/100 basal
Wichers y cols., 2006	16	HAM-D MADRS SCID	IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha, receptor antagonista IL-1 y receptor soluble IL-2 y 6	IL-6, IL-10 y receptor soluble IL-2
Castera y cols., 2006	105	MADRS SCID	Sexo, Edad Tipo contagio, Genotipo, Cantidad virológica VHC Depresión Consumo alcohol (gr/día) Antecedente psiquiátrico	Edad joven Antecedentes ADVP Antecedentes trastorno psiquiátrico Niveles elevados de depresión
Dell'Osso y cols., 2007	49	MOODS-SR STAI SCID	Manía/Hipomanía, depresión, ansiedad	Subumbral de manía basal Niveles elevados de depresión
Wichers y cols., 2007	17	HAM-D MADRS SCID	IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha, receptor antagonista IL-1 y receptor soluble IL-2 y 6 Cortisol diurno	IL-6, IL-2 y el TNF-alfa
Lotrich y cols., 2007	23	BDI HADS NEO-FFI SCL-90 SCID	Depresión/ ansiedad Subescalas SCL-90 Rasgos personalidad	Niveles elevados de depresión. NEO-FFI: Alto neuroticismo + baja simpatía, controlado por niveles basales de depresión
Robaey y cols., 2007	49	ZSRDS	Síntomas vegetativos depresión	Síntomas vegetativos depresión predice semana 4
Evon y cols., 2008	215	CES-D Paciente/ doctor	Antecedentes depresión, ansiedad, irritabilidad	Antecedentes depresión, ansiedad, irritabilidad
Estudios en pacientes coinfectados por el VIH				
Laguno y cols., 2004	113	Psiquiatra	Sexo, Edad Genotipo VHC, Estadio fibrosis ARN VHC y VIH y CD4 basal ARN VHC a las 24 semanas tratamiento Tipo de riesgo de contagio Consumo alcohol (gr/día)	

BDI, Beck Depression Inventory; CES-D, Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale; CLDQ, Chronic Liver Disease Questionnaire; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HAM-D, Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MAS, Taylor Manifest Anxiety Scale; MINI, Mini-International Neuropsychiatric Interview; MMPI, Minnesota Multiphasic Personality Inventory; MOODS-SR, Mood Spectrum Self-Report; NEO-FFI, Neuroticism, Extraversion, Openness - Five Factor Inventory; SCL-90 R, Symptom Checklist 90 Items revised; SF-36, Short-form 36 Health Survey; STAI, State-Trait Anxiety Inventory for Adults; ZSRDS, Zung Self-Rating Depressive Scale.
 CIDF, Composite International Diagnostic Interview; DSM-III-R and DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, revised third edition and fourth edition, respectively; SADSL, Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Lifetime; SCID, Structured Clinical Interview for DSM-IV-R; TDM, Trastorno Depresivo Mayor.
 CHC, chronic hepatitis C; GOT, Alaninaaminotransferasa; GPT, Aspartatoaminotransferasa; HCV, Hepatitis C Virus; IFN, Interferon; PegIFN, Pegylated Interferon; RBV, Ribavirina.

Evon y cols., (2008) observaron que los pacientes con antecedentes de depresión, un 63% desarrollaron depresión inducida vs. un 31% el grupo que no presentaban antecedentes de depresión. Respecto a la ansiedad, en los pacientes con antecedentes de ansiedad, un 68% desarrollaron ansiedad inducida por el tratamiento vs. un 19% que no presentaban antecedentes de ansiedad. Finalmente, los pacientes con antecedentes de irritabilidad, presentaron irritabilidad inducida un 90% vs. un 44% que no presentaban antecedentes de irritabilidad. Este estudio presentó una serie de limitaciones metodológicas, como su carácter retrospectivo, las variables dependientes se obtuvieron a través de la historia del paciente y médica, y no se realizó entrevista psiquiátrica estructurada.

1.3.6. La personalidad como factor de riesgo de trastorno psiquiátrico inducido por interferón

La personalidad tanto desde un punto de vista dimensional como categórico, ha sido muy poco estudiada en relación a la depresión inducida por el tratamiento con IFN (Lotrich y cols., 2007; Otsubo y cols., 1997; Sakamoto y cols., 2000; Scalori y cols., 2000; Scalori y cols., 2005). En un estudio donde comparaban una muestra de pacientes con cáncer renal (n= 40) vs. pacientes infectados por el VHC (n= 85) tratados con IFN, señalaban que los pacientes que sufrieron depresión durante el tratamiento tenían unos niveles más altos de “neuroticismo”, evaluado mediante el cuestionario de personalidad de Eysenck (EPQ) en el momento basal (Sakamoto y cols., 2000). Estos resultados se han confirmado en otro estudio con una muestra de 85 pacientes infectados por el VHC y tratados con IFN, en el que los pacientes con puntuaciones elevadas en la dimensión “neuroticismo” se asociaban a presencia de depresión, a mayor severidad de los síntomas depresivos y a alteración del sueño (Otsubo y cols., 1997). En 185 pacientes con HCC tratados con IFN y evaluados a nivel basal mediante el Minnesota Multiphasic

Personality Inventory (MMPI) se observó que presentar puntuaciones elevadas en la subescala de la depresión era un factor predictivo de sufrir depresión inducida durante el tratamiento. De un total de 18 pacientes con una puntuación basal en esta subescala >60/100, 16 desarrollaron un trastorno psiquiátrico, frente a dos de los 154 pacientes que tenían la subescala de depresión negativa (Scalori y cols., 2005). Finalmente, en 23 pacientes eutímicos que iniciaron tratamiento con PegIFN, observaron que del 39,1% que sufrieron trastorno depresivo mayor durante el tratamiento, las variables basales que mejor predecían la depresión inducida fueron los niveles de sintomatología depresiva y una serie de rasgos de la personalidad evaluados a través del NEO-FFI. Concretamente la interacción de alto “neuroticismo” y baja “simpatía”, controlado por la presencia de sintomatología depresiva a nivel basal, se mostró como variable predictiva de trastorno depresivo mayor inducido durante el tratamiento con IFN. Además, tener una baja “simpatía” predijo la hostilidad inducida por el tratamiento (Lotrich y cols., 2007).

1.3.7. Factores relacionados con la falta de adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento con PegIFN y RBV es una de las variables más influyentes en la consecución de la RVS. Los profesionales de la salud deben informar al paciente antes de iniciar el tratamiento, de la importancia de la toma de la medicación en la curación del VHC. Estas medidas incluyen el manejo de los efectos secundarios, los trastornos psiquiátricos y las sustancias de abuso (National Institutes of Health Consensus development Conference Statements: management of hepatitis C, 2002).

Este tratamiento provoca grandes costes a la sanidad pública y un gran esfuerzo por parte de los profesionales para el manejo de los efectos adversos. Se estima que si un paciente está en tratamiento con PegIFN y RBV durante 48 semanas, que es la duración estándar para los pacientes infectados por el genotipo 1 y 4 y para aquéllos infectados por el genotipo 2 y 3 y con carga viral basal alta, los costes ascienden entre

los 30.000\$ y los 40.000\$ dependiendo de los factores de coste de cada centro, las dosis usadas y la toma de otras medicaciones durante el tratamiento (Hoofnagle y Seeff, 2006).

La importancia de la adherencia al tratamiento con IFN en la RVS, se concretó en un estudio en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC que demostró que los que tomaban el 80% o más de la posología de ambos tratamientos (PegIFN y RBV), como mínimo el 80% del tiempo prescrito obtenían unas tasas de RVS del 63% frente a un 52% en los que no alcanzaban ese nivel de cumplimiento. Esta diferencia fue significativa entre los grupos que presentaron una buena y mala adherencia al tratamiento (McHutchison y cols., 2002).

Algunos estudios intentan determinar cuáles son los factores que influyen en la adherencia al tratamiento. Se ha descrito que los pacientes con presencia de problemas interpersonales como la ira/hostilidad o ser intrusivo y de sintomatología depresiva y ansiedad fóbica justo antes de empezar el tratamiento constituyen un subgrupo de riesgo de baja adherencia al tratamiento (Kraus y cols., 2001). El modelo formado por estas variables predictoras obtuvo una sensibilidad del 47,1% y una especificidad del 98,3%. Los casos descritos correctamente mediante el modelo de regresión fueron del 86,5%. Por otro lado, parece que tener antecedentes de ADVP o estar en tratamiento actual con metadona no es un factor de riesgo de mala adherencia al tratamiento siempre que el paciente se muestre abstinente 6 meses antes de empezar el tratamiento (Schaefer, Schmidt y cols., 2003). La importancia en detectar los factores de riesgo de forma precoz antes de iniciar el tratamiento reside en la posibilidad de prevenirlos, contrarrestarlos o controlarlos antes y durante el tratamiento (Castera y cols., 2006).

1.4. Relación entre personalidad y depresión

1.4.1. Definición de personalidad

La personalidad es un conjunto de características psicológicas (cogniciones, emociones y conductas) que permanecen estables en cada sujeto, predicen su conducta y permiten diferenciarlo de otros. Desde un punto de vista dimensional las características de personalidad (dimensiones) se distribuyen de una manera normal en la población general formando un continuo que evalúa el grado en que están presentes. Existiría un número determinado de dimensiones básicas que configuran una estructura de personalidad compartida por todos. Las personas se diferencian unos de otros en función de las distintas posiciones que mantienen respecto a cada rasgo o dimensión. Se han propuesto diferentes modelos de personalidad en el adulto como el modelo de tres factores (“extraversión”, “psicoticismo” y “neuroticismo”) de Eysenck y Eysenck (1975) (Cuestionario de personalidad de Eysenck, EPQ, 1991); el modelo de cinco grandes factores (“neuroticismo”, “extraversión”, “apertura a la experiencia”, “amabilidad” y “responsabilidad”) de McCrae y Costa (1987) (Inventario de personalidad NEO-FFI, 1987); y el modelo de Cloninger (Inventario del temperamento y el carácter, 1986; 1993) con cuatro dimensiones de temperamento (“evitación de daño”, “búsqueda de novedad”, “dependencia de recompensa” y “persistencia”) y tres dimensiones de carácter (“autodirección”, “cooperación” y “autotrascendencia”) (Inventario de Temperamento y Carácter de Cloninger, TCI, 1993). Desde el punto de vista categorial se establece un punto de corte que delimita la diferencia entre el comportamiento normal y patológico. Las diferentes clasificaciones de la patología psiquiátrica actuales, el DSM y el International Classification of Diseases, agrupan los trastornos de personalidad en grandes grupos. En concreto el DSM define tres grupos: los sujetos extraños o grupo A (esquizoides, esquizotípicos y paranoides), los sujetos

inmaduros o grupo B (histriónicos, narcisistas, antisociales y límites) y, por último, los sujetos temerosos o grupo C (evitadores, dependientes y obsesivos).

1.4.2. Modelo de personalidad de Cloninger

Es sabido que los factores de personalidad predisponen a las personas a presentar trastornos emocionales. Los rasgos de personalidad humana están influenciados tanto por factores genéticos como por factores ambientales. Los estudios de familia y de gemelos han señalado que la variabilidad individual tiene un componente hereditario que puede explicar entre el 30% y el 60% de la varianza (Bouchard, 1994; Farmer y cols., 2003). Una de las teorías que intenta explicar estas diferencias en la susceptibilidad personal a presentar trastornos emocionales es el modelo psicobiológico del temperamento y carácter de Cloninger (Cloninger, Przybeck y Svrakic, 1993; Cloninger y Svrakic, 1997). La formulación del temperamento de Cloninger fue realizada en base a estudios genéticos de la personalidad y a estudios neurobiológicos sobre la organización funcional de las vías de neurotransmisión cerebral e incluye, como se ha comentado, cuatro dimensiones: La “búsqueda de novedades” es la tendencia a la actividad exploratoria, a la excitación intensa ante estímulos nuevos, a la toma de decisiones impulsiva y a la evitación activa de la monotonía o la frustración, dimensión asociada con variación en los niveles de dopamina. La “evitación de daño” se caracteriza por la evitación o inhibición social, timidez y lenta adaptación al cambio, asociada a las variaciones en los niveles de 5-HT. La “dependencia en la recompensa” se refiere a la tendencia a responder intensamente a la recompensa y en particular a la aprobación social e hipotéticamente relacionada con las variaciones individuales en los niveles de noradrenalina y por último la “persistencia” se refiere a la resistencia a la extinción de la conducta a pesar de la

presencia intermitente de refuerzos. El carácter lo divide en tres dimensiones que se refieren a los conceptos adquiridos mediante el aprendizaje y que están regulados por las áreas relacionadas con la memoria y el aprendizaje como son el hipocampo y el neocórtex. Estas escalas describen el grado en que una persona se percibe en sí misma como individuo independiente “autodirección”, como parte integral de la sociedad “cooperativismo” y como parte integrante del universo “autotrascendencia” (Cloninger, 1986; Cloninger y cols., 1993).

Farmer y cols., (2003) en su estudio con hermanos de probandos con depresión puso de manifiesto la familiaridad de las dimensiones de “evitación de daño”, “dependencia en la recompensa”, “búsqueda de novedades” y “autodirección”. Diversos estudios han encontrado asociaciones entre diferentes polimorfismos genéticos de genes candidatos relacionados con los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico y cada una de las dimensiones del TCI. Así por ejemplo, el gen del transportador de la serotonina (SERTPR) se asocia con una baja “búsqueda de novedades”, el gen del receptor serotoninérgico 5-HT_{2a} con una alta “evitación de daño”, el gen de la enzima CYP2D6 que modula la metabolización hepática de la serotonina y la dopamina, se relaciona con la “evitación de daño”, el “miedo a lo incierto”, la “fatigabilidad” y la “timidez” y el gen de la monoamina oxidasa A (MAO-A) con una baja “persistencia” (Pelissolo y Corruble, 2002; Roberts, Luty, Mulder, Joyce y Kennedy, 2004; Serretti, Calati, Mandelli y De Ronchi, 2006).

1.4.3. Personalidad y depresión

Los pacientes con trastorno de la personalidad, tienen una alta comorbilidad con episodios de depresión mayor. La prevalencia a lo largo de la vida de depresión mayor en población general es de un 15-20% y la de los trastornos de personalidad se sitúa entre el 6-10%. Se sabe que el 52% de las personas con trastornos de personalidad han

sufrido un episodio depresivo mayor (Perez Urdaniz y cols., 2005). Desde el punto de vista dimensional diversos estudios han demostrado que determinados rasgos de la personalidad, como el neuroticismo (EPQ), pueden predisponer a sufrir episodios depresivos en algunos pacientes (Duggan, Sham, Lee, Minne y Murray, 1995; Enns y Cox, 1997; Fanous, Gardner, Prescott, Cancro y Kendler, 2002; Kendler, Neale, Kessler, Heath y Eaves, 1993; Ormel, Oldehinkel y Brilman, 2001) y que incluso elevados niveles de “neuroticismo” en la infancia puede ser un factor de riesgo de padecer depresión a los 36 y 43 años (Van Os y Jones, 1999). También se ha demostrado que puntuaciones elevadas de “evitación de daño” junto a puntuaciones bajas de “autodirección” predicen la aparición de episodios depresivos en seguimientos a un año, explicando un 52% de la varianza de la depresión (Cloninger, Svrakic y Przybeck, 2006). Aparte de estas dimensiones, parece ser que el “cooperativismo” y la “autotrascendencia” pueden tener su influencia en la aparición de episodios depresivos (Engstrom, Brandstrom, Sigvardsson, Cloninger y Nylander, 2004a, 2004b; Hansenne y cols., 1999; Pelissolo y Corruble, 2002). Concretamente las subescalas de “impulsividad”, “fatigabilidad” y “sentimentalismo” incrementan el riesgo de sufrir síntomas depresivos en los siguientes 4 años en población entre 20 y 35 años (Elovainio y cols., 2004). Además, se ha observado que determinados síntomas de la depresión se asocian con dimensiones específicas. En general, los síntomas depresivos se asocian con una alta “evitación de daño”, puntuaciones elevadas de “dependencia en la recompensa” y de “persistencia” se asocian a la presencia de insomnio, mientras que puntuaciones elevadas de “dependencia en la recompensa” junto a puntuaciones bajas de la dimensión “persistencia” se asocia a pérdida del apetito y baja energía. Una elevada puntuación en la dimensión “búsqueda de novedades” se ha relacionado con el mantenimiento del afecto positivo, la falta de concentración y con mayor riesgo de tentativas de autólisis (Grucza, Przybeck, Spitznagel y Cloninger, 2003).

En relación al tratamiento antidepresivo, se ha descrito que niveles elevados de “neuroticismo” (EPQ) predicen una peor respuesta a los tratamientos antidepresivos (Mulder, 2002) y que niveles elevados de “evitación de daño” se asocian a mayor gravedad de la depresión y peor respuesta a los antidepresivos (Mulder, 2002; Mulder, Joyce, Frampton, Luty y Sullivan, 2006). Sin embargo, los resultados son contradictorios y no todos los autores están de acuerdo con estas asociaciones. Algunos han descrito que puntuaciones elevadas en dimensiones de temperamento como la “evitación de daño” y la “dependencia en la recompensa” se asocian a buena respuesta al tratamiento antidepresivo (Pelissolo y Corruble, 2002). Otros estudios han relacionado las dimensiones caracteriales como la “autotrascendencia” y el “cooperativismo” como factores de mala respuesta (Sato y cols., 1999). Desde el punto de vista categorial, una revisión sistemática con metaanálisis de los resultados concluye que las personas que sufren un episodio depresivo y presentan además un trastorno de personalidad tienen peor respuesta al tratamiento que aquéllos que no presentan la comorbilidad en el eje II (Newton-Howes, Tyrer y Johnson, 2006).

En base a la revisión realizada nos propusimos llevar a cabo dos estudios. Un primer estudio con el objetivo de conocer la incidencia y factores de riesgo de depresión y ansiedad inducida en pacientes mono infectados por el VHC en tratamiento con PegIFN y RBV en nuestro medio, así como la influencia de estos trastornos inducidos sobre la adherencia al tratamiento; y un segundo estudio con el objetivo de conocer el papel de los factores de personalidad como factor de riesgo de depresión inducida por PegIFN y RBV en los pacientes diagnosticados de HCC con y sin infección VIH concomitante.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La incidencia de trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos durante el tratamiento con PegIFN y RBV en pacientes infectados por el VHC influirá en la adherencia del paciente a dicho tratamiento antiviral, disminuyendo la eficacia del tratamiento.

Además de variables clínicas y demográficas, los antecedentes de trastorno psiquiátrico y otros rasgos de personalidad pueden predecir la depresión inducida por PegIFN y RBV.

La detección y el tratamiento precoces de los trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos durante el tratamiento con PegIFN y RBV pueden permitir mantener el tratamiento y su eficacia.

Objetivos

Estudiar la incidencia de trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos durante el tratamiento con PegIFN y RBV durante 24 semanas en pacientes infectados con VHC.

Estudiar los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y biológicos de aparición de trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos durante el tratamiento con PegIFN y RBV durante 24 semanas en los pacientes infectados por VHC.

Estudiar la influencia de la presencia de trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos y de sus factores de riesgo sobre la adherencia al tratamiento en pacientes infectados por el VHC tratados con PegIFN y RBV durante 24 semanas y la RVS a las 24 semanas de terminar el tratamiento.

Evaluar el perfil de personalidad, según el modelo psicobiológico del TCI-R de Cloninger, como factor de riesgo de depresión inducida en pacientes diagnosticados de HCC tratados con PegIFN y RBV.

Estudiar otros factores de riesgo (niveles subclínicos de depresión, antecedentes previos psiquiátricos) de episodios depresivos inducidos por el tratamiento con PegIFN y RBV en pacientes diagnosticados de HCC.

Comparar los rasgos de la personalidad del TCI-R de Cloninger de los pacientes que están deprimidos antes de empezar el tratamiento respecto a los que están eufímicos a nivel basal y se deprimen durante el tratamiento con PegIFN y RBV.

ESTUDIO 1

De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C.

Martín-Santos, R., Díez-Quevedo, C., Castellví, P., Navinés, R., Miquel, M., Masnou, H., Soler, A., Ardevol, M., García, F., Galeras, J.A., Planas, R. y Solà, R. (2008). De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27, 257-265. FI: 3,71. 2º cuartil Gastroenterología y Hepatología.

3.1. Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La incidencia de trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos durante el tratamiento con PegIFN y RBV durante 24 semanas en los pacientes infectados por el VHC se situará entre un 20%-40% de la muestra.

VARIABLES sociodemográficas, sintomatología depresiva y ansiosa basal, antecedentes personales, antecedentes familiares, tipo de genotipo del VHC y nivel de fibrosis hepática serán factores de riesgo de aparición de trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos durante el tratamiento antiviral.

La aparición de trastorno psiquiátrico inducido, depresivo y/o ansioso durante el tratamiento con PegIFN y RBV en pacientes infectados por el VHC influirá en la adherencia del paciente a dicho tratamiento antiviral, disminuyendo la RVS.

Objetivos

Estudiar la incidencia de trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos durante el tratamiento con PegIFN y RBV durante 24 semanas en pacientes infectados con VHC.

Estudiar los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y biológicos de aparición de trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos durante el tratamiento con PegIFN y RBV durante 24 semanas en los pacientes infectados por VHC.

Estudiar la influencia de la presencia de trastornos depresivos y/o ansiosos inducidos y de sus factores de riesgo sobre la adherencia al tratamiento en pacientes infectados por el VHC tratados con PegIFN y RBV durante 24 semanas y la RVS a las 24 semanas de terminar el tratamiento.

3.2. Método

3.2.1. Diseño del estudio

Estudio de cohortes, prospectivo, longitudinal.

3.2.2. Selección de sujetos

Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, diagnosticados de HCC que acudieron de forma consecutiva a la Unidad de Hepatología del Servicio de Digestivo de dos hospitales Universitarios para iniciar tratamiento con PegIFN y RBV y que tras ser informados del estudio aceptaron participar y firmar el consentimiento informado del mismo.

Lugar de recogida de pacientes

Unidades de Hepatología del Servicio de Digestivo del Hospital del Mar, Barcelona y del Servicio de Digestivo del Hospital Germans Trias y Pujol, Badalona.

Período de inclusión de los pacientes

Período comprendido entre enero 2004 y septiembre del 2005.

Criterios de exclusión

Personas que no puedan completar las escalas autoadministradas: Retraso mental, analfabetismo funcional o presencia de deterioro cognitivo.

Presencia de otras enfermedades hepáticas, coinfección por el VHB o el VIH, evidencia de consumo excesivo de alcohol y/o drogas, no uso de sustancias en las últimas 24 semanas antes del inicio del tratamiento, antecedentes de delirium (síndrome confusional) o trastorno psicótico inducido por sustancias (DSM-IV).

Se tuvieron en cuenta los criterios de exclusión propios de los pacientes con HCC para iniciar tratamiento con PegIFN y RBV (Dienstag y McHutchinson, 2006; National Institutes of Health Consensus Development Conference Statements: management of hepatitis C, 2002; Strader y cols., 2004) (Mujeres durante embarazo y lactancia. Personas con alergia a los dos medicamentos. Pacientes con cirrosis hepática descompensada o hepatocarcinoma. Pacientes con un conteo basal de leucocitos inferior a $4000/\text{mm}^3$ o con un conteo basal de neutrófilos inferior a $1500/\text{mm}^3$; o con un

contaje basal de plaquetas inferior a 70000/mm³. Concentración de hemoglobina <11g/dl en mujeres o 12 g/dl en varones o cualquier paciente en el que la anemia sea clínicamente problemática. Hemoglobinopatía o cualquier otra causa o tendencia a hemólisis. Concentraciones de creatinina sérica >1,5 veces el límite superior de normalidad en la fase de selección. Historia de enfermedad de componente inmunológico u otros indicios de enfermedad pulmonar crónica asociada con limitación funcional, de enfermedad cardíaca significativa que podría empeorar por anemia aguda, IAM durante las 24 semanas anteriores, taquiarritmias ventriculares que requieren tratamiento en curso, angina inestable, enfermedad tiroidea mal controlada con las medicaciones prescritas u otros indicios de enfermedad grave, neoplasia o cualquier otra condición que haría que el paciente no fuese apropiado para participar en el estudio).

En los que se sospeche un mal cumplimiento por lo que respecta al tratamiento sostenido y a los controles periódicos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Institución. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado antes de iniciar el estudio.

3.2.3. Instrumentos de evaluación

Variables sociodemográficas

Los datos sociodemográficos se recogieron a partir de una entrevista estructurada en la primera visita del paciente con el investigador. Las variables fueron: sexo, edad, ser inmigrante, y nivel de estudios realizados.

Variables relacionadas con la infección VHC

Tipología del genotipo del VHC y nivel de fibrosis hepática.

Antecedentes psiquiátricos personales y familiares

Todos los participantes fueron evaluados a nivel basal mediante la Entrevista Semiestructurada para el Diagnóstico Psiquiátrico de Trastornos Mentales del eje I

según criterios DSM-IV-TR (SCID-I) Versión clínica (First, Frances, López-Ibor y Pincus, 2003). Los antecedentes familiares se evaluaron de forma protocolizada mediante una pregunta abierta del clínico en la entrevista basal.

Evaluación psicopatológica

SCID-I-DSM-IV (First, Spitzer, Gibbon, Williams y Janet, 1996). A nivel basal todos los participantes fueron evaluados mediante el SCID-I para descartar cualquier prevalencia actual de trastornos psiquiátricos. A lo largo del tratamiento aquellos casos en los que el PHQ diera sospecha de episodio psiquiátrico fueron remitidos para ser evaluados por un psiquiatra independiente según criterios del DSM-IV.

PHQ (Spitzer, Kroenke y Williams, 1999). Este cuestionario contiene subescalas de síndrome depresivo, ansiedad generalizada, pánico, abuso de alcohol y trastorno de la conducta alimentaria a partir de los criterios del DSM-IV. El cuestionario está validado para la población ingresada española (Diez-Quevedo, Rangil, Sanchez-Planell, Kroenk y Spitzer, 2001). Este cuestionario presentó un nivel de concordancia elevado con el diagnóstico clínico realizado por los profesionales (SCID-DSM-IV) (para cualquier trastorno psiquiátrico $k=0,74$; media de precisión=88%; sensibilidad=87%, especificidad=88%). También se ha validado en pacientes infectados por el VHC con/sin tratamiento con PegIFN, mostrando una gran concordancia con las escalas de depresión BDI y CES-D (Dbouk y cols., 2007). Se les administró los módulos de depresión, ansiedad generalizada y pánico a todos los participantes a nivel basal y a las 4, 12 y 24 semanas de tratamiento. (Ver anexo 1)

HADS (Zigmond y Snaith, 1983). Es una escala autoadministrada de 14 ítems que puntúan en una escala tipo Likert de 4 puntos, con una subescala de depresión y otra de ansiedad. Esta especialmente diseñada para la evaluación de ansiedad y depresión en pacientes con patologías médicas concomitantes que pueden enmascarar los síntomas somáticos de depresión y ansiedad. Utilizamos la versión española

validada (Herrero y cols., 2003). El α de Cronbach fue de 0,90 en toda la escala, de 0,84 en la subescala de depresión y de 0,85 en la de ansiedad. Se les administró a los pacientes a nivel basal y a las 4, 12 y 24 semanas de tratamiento. (Ver anexo 2)

Administración del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina

La duración del tratamiento fue de 48 semanas con algunas excepciones en función de diversos criterios: 1) *Genotipo del VHC*: en los pacientes con genotipos 2 ó 3 la duración fue de 24 semanas. 2) *Respuesta virológica en pacientes con genotipos VHC 1 y 4*: se evaluó la respuesta virológica a las 12 semanas, en caso de disminución $>2\log$ de la carga viral respecto al nivel basal, se siguió el tratamiento; en caso contrario se suspendió el tratamiento; a las 24 semanas si no había negativización del VHC se terminaba el tratamiento. 3) *Efectos secundarios médicos que obliguen a reducción de dosis o suspensión del tratamiento*: anemia, neutropenia, leucopenia, alteración tiroidea, etc. 4) *Efecto secundario psiquiátrico grave* (episodio psicótico agudo, depresión grave...): estos casos fueron evaluados por un psiquiatra independiente para descartar riesgo para la vida del paciente o de los otros, disfunción importante o ausencia de respuesta de medicación psicotrópica concomitante. 5) *Otras enfermedades o acontecimientos imprevistos* (accidente, cambio de domicilio).

Se establecieron controles psiquiátricos y analíticos en el momento basal y a las 4, 12 y 24 semanas. Los controles psiquiátricos fueron evaluados mediante los tests autoadministrados PHQ y HADS. Si el PHQ resultaba positivo, se confirmaba el diagnóstico mediante la entrevista semiestructurada SCID-I. Todos los pacientes que en algún momento del estudio fueron diagnosticados de depresión o ansiedad fueron tratados mediante antidepresivos y/o ansiolíticos.

3.2.4. Análisis estadístico

Todas las variables fueron introducidas en el paquete estadístico SPSS, versión 12.0.

Análisis descriptivo

Se realizó el análisis descriptivo de las variables demográficas, las biológicas y los resultados de los tests basales, utilizando frecuencias absolutas y relativas en caso de variables categóricas y el cálculo de medias y desviaciones estándares para las variables continuas. Una buena adherencia se definió cuando el paciente no necesitó retirar el tratamiento o no precisó una reducción mayor del 20% de la dosis total de PegIFN y/o RBV durante más del 20% del tiempo total de tratamiento, según los criterios de McHutchison y cols., (2002). Las posibles variables que podrían causar esta disminución en la adherencia serían causas de tipo analítico (anemia hemolítica, neutropenia, plaquetopenia, alteración de las hormonas tiroideas...), por trastorno psiquiátrico, por la propia voluntad del paciente o por acontecimientos adversos (accidentes, cambio de domicilio...). En aquellos pacientes que no tuvieron una buena respuesta al tratamiento y se les retiró la medicación por esta causa no entraron en los criterios de mala adherencia.

Análisis univariado

En el análisis univariado se compararon aquellos pacientes con episodio depresivo y/o ansioso con aquéllos que no lo presentaron durante el tratamiento. Se utilizó para el análisis univariado en las variables categóricas, el test de contingencia chi-cuadrado (χ^2) y para las variables continuas, la prueba *t* de Student.

Análisis multivariado

Se realizó el análisis multivariado para observar la relación entre las variables que pueden asociarse a ser factores de riesgo en la presencia de episodio depresivo y/o ansioso en el momento basal. Para confirmar la existencia de variables predictivas

basales, utilizamos la regresión logística de eliminación paso a paso para atrás ($p < 0,05$ como criterio de eliminación) para eliminar las variables no significativas. Calculamos los coeficientes de regresión mediante la odds ratio (O.R.) ajustada y los intervalos de confianza de Wald. Los cambios en las puntuaciones del HADS en función del tiempo, fueron establecidos usando el análisis de medidas repetidas de la varianza mediante modelos lineales mixtos.

3.3. Resultados

Se incluyeron 176 pacientes en el momento basal, de los que un 17% presentaba algún trastorno depresivo y/o ansioso (Tabla 1 de la publicación).

Las variables independientes que se asociaban con la aparición de depresión y/o ansiedad en el momento basal fueron los antecedentes personales de abuso/dependencia de alcohol (O.R. ajustada=5,0; I.C. 95%=1,8–13,2; $p=0,0002$), presentar un genotipo no 1 del VHC (O.R. ajustada=2,7; I.C. 95%=1,1–6,4; $p=0,02$) y antecedentes de depresión y/o ansiedad (O.R. ajustada=2,4; I.C. 95%= 1,0–5,8; $p=0,04$).

A las 24 semanas de tratamiento hubo un aumento significativo de la sintomatología depresiva HADS en la muestra total ($N=176$) ($p=0,0001$) y en aquellos con sintomatología depresiva y/o ansiedad a nivel basal (PHQ+) ($N=30$) ($p=0,001$). Respecto a la sintomatología ansiosa se observó una disminución significativa en aquellos pacientes que sufrían depresión y/o ansiedad a nivel basal (PHQ+) ($N=30$) ($p=0,0001$) (Figuras 2 y 3 de la publicación).

Para analizar la incidencia de trastorno de depresión y/o ansiedad inducida durante el tratamiento, se excluyeron el 17% de los pacientes con trastorno basal quedando una muestra de 146 pacientes. Un 36% desarrollaron un trastorno depresivo y/o ansioso durante el tratamiento (Figura 1 de la publicación). Los trastornos inducidos diagnosticados a lo largo de las 24 semanas fueron: trastorno depresivo mayor 6%,

trastorno depresivo mayor o menor 35% y trastornos de ansiedad 11% (Tabla 3 de la publicación).

Las variables independientes predictivas de depresión y/o ansiedad durante el tratamiento fueron la sintomatología depresiva basal (O.R. ajustada= 27,8; I.C. 95%= 2,8–333; $p= 0,006$), estudios primarios (O.R. ajustada= 3,1; I.C. 95%= 1,4–7,0; $p= 0,01$) y ser inmigrante (O.R. ajustada= 3,2; I.C. 95%= 1,1-9,5; $p= 0,03$). A seis pacientes se les retiró la medicación antiviral. En cuatro casos fue por problemas hematológicos, hubo un caso con alteraciones tiroideas, y en sólo un caso fue por trastorno depresivo mayor grave.

La adherencia en los pacientes con depresión y/o ansiedad durante el tratamiento fue significativamente peor que en aquéllos que no lo presentaron (79% vs. 91%; $p=0,04$). No hubo diferencias significativas en la RVS entre grupos (Tabla 4 de la publicación).

De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon- α -2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C

R. MARTÍN-SANTOS*, C. DÍEZ-QUEVEDO†,‡, P. CASTELLVÍ§, R. NAVINÉS*, M. MIQUEL**, H. MASNOU**, A. SOLER††, M. ARDEVOL‡‡, F. GARCÍA††, J. A. GALERAS§, R. PLANAS** & R. SOLÀ*

*Drug Abuse and Psychiatry Department, Hospital del Mar and Grup de Recerca Clínica en Farmacologia Humana i Neurociències, Unitat de Recerca Farmacològica, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona; †Psychiatry Department, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; ‡Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; §Adults, Adolescents and Child Psychopathology Department, Facultat de Psicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; *Liver Section, Hospital del Mar, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona; **Liver Section, Department of Gastroenterology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; ††Department of Clinical Pharmacology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona; ‡‡Department of Pharmacy, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

Correspondence to:
Dr R. Solà, Liver Section, Hospital del Mar, C/ Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.
E-mail: 35783m@imms.inim.es

Publication data
Submitted 1 June 2007
First decision 18 June 2007
Resubmitted 26 September 2007
Second decision 13 October 2007
Resubmitted 30 October 2007
Accepted 1 November 2007

SUMMARY

Background

Depression and anxiety have been associated with interferon treatment and low treatment adherence.

Aim

To study the incidence and associated risk factors of depressive and anxiety disorders during pegylated interferon plus ribavirin and treatment adherence in a prospective cohort of 176 patients with chronic hepatitis C patients.

Methods

Patients were interviewed at baseline using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Mental Disorders and the Patient Health Questionnaire and the Hospital Anxiety and Depression Scale were completed. Both questionnaires were completed also after 4, 12 and 24 weeks of treatment.

Results

De novo depressive and/or anxiety disorders were diagnosed in 53 (36%) patients, in whom antidepressants and/or anxiolytics were administered. Higher baseline depression-subscale score (OR = 27.8, 95% CI = 2.82–333), primary education level (OR = 3.1, 95% CI = 1.40–7.03) and being an immigrant (OR = 3.2, 95% CI = 1.12–9.47) were predictors of psychiatric disorders during anti-viral therapy. The percentage of patients with good adherence was lower in those with depression and/or anxiety (79% vs. 90%, $P < 0.04$). Only one patient (1%) discontinued treatment because of a major depressive episode. Depression and/or anxiety disorders had no effect on attainment of sustained virological response.

Conclusion

Early detection and treatment of depressive and anxiety disorders favours good adherence to anti-viral treatment in hepatitis C.

Aliment Pharmacol Ther 27, 257–265

258 R. MARTÍN-SANTOS *et al.*

BACKGROUNDS

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is a major public health problem that affects about 3% of the world's population.^{1,2} Twenty per cent of HCV-infected patients develop cirrhosis and between 1% and 4% liver cancer.^{3,4} In fact, chronic hepatitis C is currently the main cause of chronic liver disease and the leading indication for liver transplantation in Western countries.⁵

Interferon (IFN) was the first effective treatment for hepatitis C and when given in combination with ribavirin (RBV), the rate of sustained virological response (SVR) increased from 10% to more than 50%.^{6,7} However, IFN therapy is associated with important psychiatric adverse effects, including sadness, anhedonia, fatigue, anxiety, irritability, anorexia, impaired concentration, insomnia and suicide ideation or its attempts.⁸ In many patients, these adverse effects are the main reason for poor treatment adherence,^{6,8} as well as a major reason for excluding HCV-infected patients from potentially curative anti-viral therapy.^{4,9,10} The effect of psychiatric symptoms during anti-viral therapy, particularly depressive symptoms, on the likelihood of viral response is unclear.^{11,12} The presence of depressive symptoms prior to IFN treatment seems to play a role as a risk factor for inducing depression during therapy,¹³⁻¹⁶ but the occurrence of anxiety disorders before and during IFN treatment has been little investigated.¹⁷ On the other hand, a previous study in which HCV genotype as a risk factor for depression was evaluated, no association was observed.¹⁸

Recently, treatment with pegylated IFN (PegIFN) in combination with RBV has become the standard of care for patients with chronic hepatitis C. Pegylation involves the addition of a polyethylene glycol molecule to IFN- α . It is a process that increases its half-life, allows once-a-week administration, improves anti-viral efficacy and may have less psychiatric side effects.^{12,19} Nevertheless, only a few studies have prospectively assessed the frequency and time-course of depressive syndromes during treatment with PegIFN and RBV using validated psychiatric assessment tools, and anxiety syndromes have been analysed.^{18,20}

Several studies and case reports have shown that antidepressants, especially selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), are useful in ameliorating IFN-induced depression.²¹⁻²³ Furthermore, it has been suggested that antidepressants can also prevent psychiatric adverse

effects in patients with melanoma treated with IFN²⁴ as well as in patients with hepatitis C.²⁵ Two recent studies showed that SSRI treatment cannot prevent induced-depressive episodes but can ameliorate the symptomatology.^{26,27} Therefore, successful medical treatment of chronic hepatitis C requires the detection and management of depression both before and during treatment, and an understanding of risk factors for IFN-induced depression.^{28,29}

The aims of this study were to evaluate in a prospective naturalistic cohort of patients with chronic hepatitis C receiving PegIFN α -2a and RBV, the incidence, time at onset, associated risk factors and treatment of depression and anxiety disorders and anti-viral treatment adherence.

PATIENTS AND METHODS

Selection of patients

Between January 2004 and September 2005, all consecutive patients with chronic hepatitis C starting treatment with PegIFN and RBV in the Hepatology Units of two acute-care teaching hospitals in Barcelona (Spain) were eligible. Exclusion criteria were language or cognitive difficulties, the presence of other liver diseases, co-infection with hepatitis B or the human immunodeficiency virus, hepatocellular carcinoma assessed by ultrasonography and alpha-fetoprotein levels, autoimmune disorders, a neutrophil count of $<1.5 \times 10^9/L$ and a platelet count of $<75 \times 10^9/L$. In addition, patients whose baseline assessment showed the presence of major psychiatric disorders other than affective disorders (such as psychotic disorders) were offered psychiatric treatment but were not enrolled in the study. Patients with a history of substance abuse were required to be abstinent for at least 6 months prior entry into the study. The study protocol was approved by the institutional review board of the participating hospitals. All subjects signed an informed consent form.

Study design

The study used a prospective cohort design. All patients were interviewed at baseline using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I)³⁰ and both the Patient Health Questionnaire (PHQ)³¹ and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were completed.³² Then, the treatment was

started in patients with PegIFN alpha-2a (180 µg s.c. weekly) and RBV (800–1200 mg p.o. daily) for 24 or 48 weeks according to HCV genotype. After 4, 12 and 24 weeks of treatment, all patients completed again the PHQ and the HADS questionnaires.

If at any point during the study, a patient showed clinically relevant anxiety or depressive symptoms as detected by PHQ or a HADS anxiety or depression score of 11 or greater, he/she was referred to a senior psychiatrist on the same day. The psychiatrists, after a full clinical assessment, either confirmed or not the presence of a depressive or anxiety disorder on the basis of DSM-IV criteria using the anxiety or depression SCID module and decided on the need for drug treatment. Neither PegIFN nor RBV was stopped nor were the doses reduced before psychiatric consultation. Good adherence to PegIFN and RBV treatment was defined as when the patient did not need to stop or when the patient received at least 80% of the total dosage of both drugs.³³ Sustained virological response was evaluated 24 weeks after completion of PegIFN and RBV treatment.

Psychiatric measurements

All participants were assessed at baseline using the SCID-I to assess current and past history of psychiatric disorders. Likewise, two self-administered questionnaires were used. (i) the Spanish validated version of the PHQ,³⁴ an instrument designed for the screening of depressive and anxiety disorders in primary care and other medical settings, as well as bulimia nervosa, binge eating disorder and alcohol abuse or dependence. PHQ allows establishing a current DSM-IV diagnosis of any depressive episode, a panic syndrome and a generalized anxiety syndrome. This screening questionnaire has shown good psychometric properties to detect depressive and anxiety disorders in medical settings. The overall accuracy (88%), sensitivity (87%) and specificity (88%) of the Spanish version are similar to the original English version of the PHQ in primary care patients.³¹ Kappa values of 0.74 were found between PHQ diagnosis and those of an independent mental health professional.³⁴ (ii) The Spanish validated version of HADS³⁵ is a self-administered questionnaire including 14 items scored on a 4-point Likert scale split into two subscales of depression and anxiety. This questionnaire was especially designed for the evaluation of anxiety and depression in medical patients.

Statistical analysis

Yates corrected chi-squared contingency tests (χ^2) and Student's *t*-test were used for univariate analysis of categorical and continuous variables, respectively. A logistic multivariate regression model was used to analyse the relationships between risk factors and the presence of depressive or anxiety disorders before or during anti-viral treatment. Variables included in the model were gender, age, immigrant condition, level of education, HCV genotype, advanced liver fibrosis, past history of anxiety or depressive disorders, past history of intravenous drug use, past history of alcohol dependence, baseline anxiety or depressive disorders, baseline HADS scores and use of antidepressants at baseline. Stepwise backward elimination (with $P < 0.05$ as the criterion of elimination) was used to remove nonsignificant factors. Adjusted odds ratio (OR) and corresponding Wald confidence intervals were calculated using regression coefficients. Changes in HADS scores as a function of time were assessed using repeated-measures analysis of variance employing mixed linear modelling. Data were analysed using the statistical software spss (version 12.0) for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). It included its module for exact testing. The level of statistical significance considered was 95%.

RESULTS

Table 1 shows socio-demographic characteristics, genotype and psychiatric history of the 176 patients at baseline. Some differences were found between genders and in the immigrant subgroup. Women were older ($P = 0.002$) and had a lower level of education ($P = 0.02$). Men had a higher past prevalence of alcoholism ($P = 0.003$) and opioid ($P = 0.005$) dependence disorders. However, no differences were found in the past history of depressive and/or anxiety disorders. Immigrant patients ($n = 33$) were from south-eastern Asia ($n = 16$), Latin America ($n = 8$), Eastern Europe ($n = 7$) and Central Africa ($n = 2$). Immigrant patients were younger ($P = 0.0002$) and 70% had HCV genotype 2/3 ($P < 0.0001$). Immigrant patients had significantly less past history of psychiatric disorders ($P = 0.05$), included less depression disorders ($P = 0.03$) compared with non-immigrants.

Table 2 shows the figures for current psychiatric disorders according to PHQ at baseline. Before starting anti-viral therapy, 30 (17%) patients had some

260 R. MARTÍN-SANTOS *et al.***Table 1.** Socio-demographic characteristics, genotype and psychiatric history (lifetime psychiatric disorders: SCID-I-DSM-IV) at baseline, before starting the anti-viral treatment

Baseline characteristics	All patients (N = 176)	Men (N = 119)	Women (N = 57)	P-value†	Immigrant (N = 33)	Non-immigrant (N = 143)	P-value†
Age, mean (s.d.)	45 (1.0)	43 (1.1)	49 (12.0)	0.002	38 (8.4)	46 (11.6)	0.0002
Educational level, N (%)							
Primary school	61 (35)	33 (28)	28 (49)		8 (24)	53 (37.1)	
Secondary school	81 (46)	61 (51)	20 (21)		15 (46)	66 (46.1)	
College degree	34 (19)	25 (21)	9 (16)	0.02	10 (30)	24 (16.8)	0.15
Employed, N (%)	151 (86)	103 (87)	48 (84)	0.68	31 (94)	120 (83.9)	0.14
Immigrant condition, N (%)	33 (19)	27 (23)	6 (11)	0.06	-	-	-
VHC genotype, N (%)							
1	112 (64)	70 (59)	42 (74)		8 (24)	104 (72.7)	
2/3	50 (28)	39 (33)	11 (19)		23 (70)	27 (18.9)	
4	14 (8)	10 (8)	4 (7)	0.14	2 (6)	12 (8.4)	<0.0001
Advanced fibrosis*, N (%)	41 (29)	28 (30)	13 (29)	0.94	8 (27)	33 (30)	0.7
Lifetime psychiatric diagnoses (DSM-IV), N (%)							
Depression disorders	19 (11)	11 (9)	8 (14)	0.34	0	19 (13.3)	0.03
Anxiety disorders	17 (10)	8 (7)	9 (16)	0.09	3 (9)	14 (9.8)	0.90
Depression or anxiety	20 (17)	12 (10)	8 (14)	0.45	1 (3)	19 (13.3)	0.13
Opioid dependence	25 (14)	23 (19)	2 (4)	0.005	5 (15)	20 (14)	0.86
Alcohol dependence	22 (13)	21 (18)	1 (2)	0.003	4 (12)	18 (12.6)	0.94
Some psychiatric disorder	81 (46)	51 (43)	30 (53)	0.22	10 (30)	71 (49.6)	0.05

* Total sample with liver biopsy = 140 patients; † Student's *t*-test; chi-squared test.

Current psychiatric disorders	All subjects (N = 176; N (%))	Men (N = 119; N (%))	Women (N = 57; N (%))	P-value
Major depression	3 (2)	1 (1)	2 (4)	0.51
Major or minor depression	25 (14)	18 (15)	7 (13)	0.78
Anxiety disorders (with/without any depression)	6 (3)	2 (2)	4 (7)	0.17
Some depression and anxiety	30 (17)	19 (16)	11 (19)	0.73

Table 2. Current psychiatric disorders based on Patient Health Questionnaire (PHQ) at baseline

depressive and/or anxiety disorder. Only three patients had a current major depressive disorder (2%) and one patient had a pure anxiety disorder (1%). No differences were found by gender (men 15% vs. women 22%; $P = 0.293$) or immigrant subgroup (27% vs. 15%; $P = 0.206$).

A past history of alcohol dependence (adjusted OR = 5.0; 95% CI = 1.8–13.2; $P = 0.002$), an HCV genotype other than 1 (adjusted OR = 2.7; 95% CI = 1.1–6.4; $P = 0.02$) and a past history of an anxiety or depressive disorder (adjusted OR = 2.4; 95% CI = 1.0–5.8; $P = 0.04$) were independent risk factors

for depressive and anxiety disorders at baseline. Other variables such as gender, age, immigrant condition, level of education, employment status, advanced liver fibrosis and past history of an opioid dependence disorder were not independent predictive factors in the logistic regression model.

To study the incidence of psychiatric disorders during anti-viral therapy, patients with depressive or anxiety disorders at baseline ($n = 30$) were excluded. Table 3 shows new cases of psychiatric disorders according to PHQ during anti-viral treatment. Fifty-three (36%) of patients ($n = 146$) developed a

INDUCED PSYCHIATRIC DISORDERS AND PEGYLATED IFN ADHERENCE 261

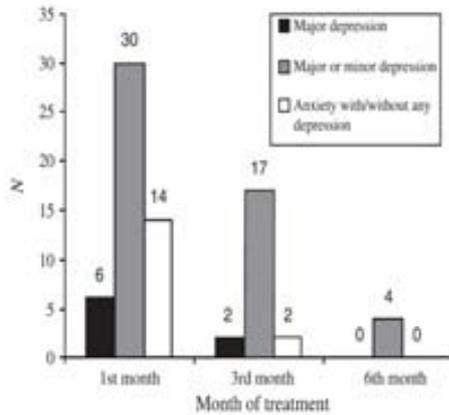
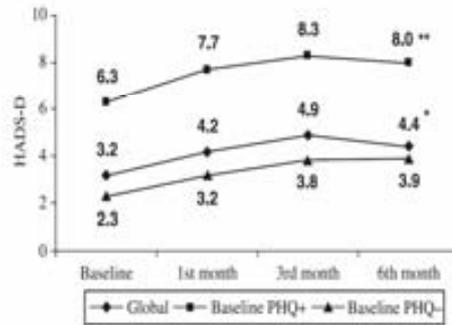


Figure 1. Time of onset and frequency of induced psychiatric syndromes by pegylated interferon and ribavirin along the 6-month treatment.

depressive or anxiety disorder and eight (6%) of them met criteria for a major depressive syndrome. Only two (4%) patients developed an anxiety disorder without a concomitant depressive syndrome. No differences were found between males and females. However, immigrants compared with non-immigrants showed a higher incidence of depressive or anxiety disorders during the treatment, (64% vs. 37%; $P = 0.005$). Figure 1 shows the time onset of the new cases of depression or anxiety syndromes during the first 24 weeks of treatment. Most of the depressive and anxiety syndromes appeared during the first 4 weeks.

During anti-viral treatment, an overall increase in the HADS depression score was found but it was statistically significant only in the group of patients without baseline PHQ anxiety or depressive syndromes ($n = 146$; Figure 2). On the other hand, an overall decrease in HADS anxiety scores during treatment was shown only in the group of patients with baseline PHQ anxiety or depressive syndromes ($n = 30$). No change in the group of patients without such baseline syndromes was observed (Figure 3).

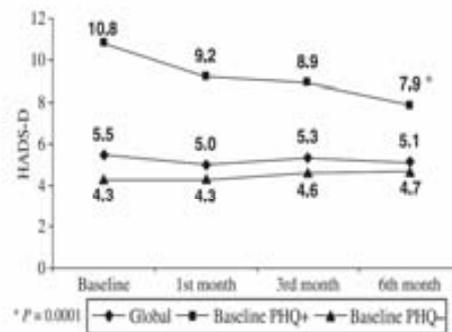
The independent risk factors for the development of depressive or anxiety syndromes during therapy in patients without a baseline PHQ depressive or anxiety syndrome ($n = 146$) were the baseline HADS depression score [adjusted OR = 27.8; 95% CI = 2.82-333; $P = 0.006$], primary education level [adjusted OR = 3.1, 95% CI = 1.40-7.03, $P = 0.01$] and being an immigrant [OR = 3.2, 95% CI = 1.12-9.47, $P = 0.03$]. Other variables such as gender, age, HCV genotype,



* $P = 0.0001$; ** $P = 0.001$

Figure 2. Evolution of the depression subscale score of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) related to the presence (PHQ+) or absence (PHQ-) of depressive and anxiety syndromes at baseline.

* $P = 0.0001$; ** $P = 0.001$.



* $P = 0.0001$

Figure 3. Evolution of the anxiety subscale score of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) related to the presence (PHQ+) or absence (PHQ-) of depressive and anxiety syndromes at baseline.

employment status, advanced liver fibrosis, past history of depressive or anxiety disorders, past history of an alcohol or opioid dependence disorder, a baseline HADS anxiety score and baseline use of antidepressants were not independent risk factors in this model.

Patients with depressive or anxiety syndromes were referred for a psychiatric consultation and treated when necessary. At baseline, 30 patients (17%) were receiving antidepressants or anxiolytics: 21 (12%) and 20 (11%), respectively. At week 4 of the treatment, 38 (22%) patients were receiving antidepressants or anxiolytics: 24 (14%) and 27 (15%), respectively. At week 12, there were 60 (34%) patients: 33 (19%) and 43

262 R. MARTÍN-SANTOS *et al.*

Psychiatric disorders	All subjects [N = 146; N (%)]	Men [N = 100; N (%)]	Women [N = 46; N (%)]	P-value
Major depression	8 (6)	4 (4)	4 (9)	0.44
Major or minor depression	51 (35)	31 (31)	20 (44)	0.19
Anxiety disorders (with/without depression)	16 (11)	9 (9)	7 (15)	0.40
Some depression and anxiety	53 (37)	32 (32)	21 (46)	0.16

PegIFN, pegylated interferon; RBV, ribavirin.

Table 3. Psychiatric disorders based on Patient Health Questionnaire (PHQ) during PegIFN and RBV treatment in patients without baseline psychiatric disorders

	All patients [N = 146; N (%)]	PHQ+ [N = 53; N (%)]	PHQ- [N = 93; N (%)]	P-value
Adherence to treatment	127 (87)	42 (79)	85 (91)	0.04
IFN doses $\geq 80\%$	135 (93)	50 (94)	85 (91)	0.51
RBV doses $\geq 80\%$	130 (89)	43 (81)	87 (94)	0.02
Length of treatment $\geq 80\%$	141 (97)	51 (92)	90 (97)	0.86

PHQ+, incident cases of psychiatric disorders during treatment; PHQ-, non-incident cases of psychiatric disorders during treatment; PegIFN, pegylated interferon; RBV, ribavirin.

Table 4. Adherence to treatment related to presence of incident depression or anxiety disorders during PegIFN and RBV treatment in patients without baseline psychiatric disorders

(24%), respectively. At week 24 there were 50 (28%) patients: 31 (18%) and 35 (20%), respectively. Citalopram (20–40 mg/day) and escitalopram (10–20 mg/day) were the antidepressants used, and dipotassium clonazepam (10–15 mg/day) or alprazolam (0.5–1.5 mg/day) the anxiolytics that were used. There were no gender differences regarding psychopharmacological treatments. Few patients showed antidepressant side effects, mainly slight nausea and headache at the beginning of treatment. None of them discontinued treatment for this reason.

Table 4 shows the relationship between adherence and the incidence of depressive or anxiety syndromes during the treatment with PegIFN and RBV. One hundred and twenty-seven (87%) of 146 patients without depression or anxiety syndromes at baseline showed a good adherence to PegIFN and RBV treatment. Of the remaining 19 patients (12%), the treatment was stopped in six because of adverse events at weeks 13, 17, 20, 24, 28 and 45, respectively. Only one patient who failed to respond to antidepressant treatment had to discontinue anti-viral therapy because of a severe major depressive episode. The remaining five patients dropped out for medical reasons (haematological

reasons: four; thyroidal: one). Thirteen patients received <80% of the total dose of at least one of the two drugs (three of PegIFN, seven of RBV and three of both drugs).

Despite the high percentage of good adherence (79%) in those patients with depression or anxiety disorders during the PegIFN and RBV treatment, adherence was significantly worse compared with patients without depression or anxiety syndromes during the treatment ($P = 0.04$). On the other hand, no differences were found in the rate of SVR depending on the presence ($n = 53$) or absence ($n = 93$) of depressive or anxiety syndromes during anti-viral treatment in the overall population (57% vs. 67%; $P = 0.23$), in the subgroup of patients with genotype 1 (41% vs. 60%, $P = 0.09$) and in the subset of patients with genotype other than 1 (81% vs. 85%, $P = 0.76$).

DISCUSSION

We found a high incidence of depression and anxiety syndromes (36%) during PegIFN and RBV treatment. Half of them appeared in the first month and almost all in the first fourth months of anti-viral treatment.

These syndromes were predicted by baseline depression scores, low level of education and immigrant condition. Baseline depression scores were associated with past history of alcohol dependence, past history of depressive or anxiety disorders and HCV genotype other than 1. This genotype was more frequent in the immigrant subgroup. Early detection and treatment of depression and anxiety syndromes allowed patients to obtain a good adherence, and high proportion achieved SVR.

In contrast to initial studies indicating that PegIFN-alpha might have less psychiatric adverse effects than conventional IFN,^{12-16, 19} our findings show that treatment with PegIFN-alpha-2a and RBV is also associated with a high incidence of depressive and/or anxiety syndromes. This may be explained by the screening instruments used for the detection of psychiatric disorders. On the other hand, there are no conclusive results in the literature supporting that a past history of major depressive disorder is a significant risk factor for the subsequent development of depression during IFN treatment.^{17, 36-42} In agreement with Raison *et al.*,¹¹ our data indicate that a previous history of major depression contributes to the risk of developing depressive symptoms during anti-viral therapy through an association with elevated baseline depression scores. Likewise, past history of substance abuse (opioid or alcohol dependence) was not predictive of the development of depressive syndromes during treatment in our sample. Finally, as it has been noted in some^{14, 18, 43} but not in all studies,^{17, 37, 44, 45} gender did not emerge as a predictor of IFN's induced depression.

It is believed that most adverse psychiatric IFN effects occur during the first 3 months of treatment,^{16, 36} but results are not clear.^{15, 21} Our study shows that most depression and anxiety syndromes induced by anti-viral therapy appeared during the first 4 weeks of treatment (59%) and more than 90% during the first 12 weeks. Nevertheless, it must be considered that we have assessed only the first 24 weeks of anti-viral treatment and that it is possible that an indeterminate proportion of depression or anxiety syndromes may appear later.

The prevalence of depression and anxiety syndromes found at baseline before initiating anti-viral therapy is in accordance with data from other studies that also used standardized psychiatric interviews.^{28, 29} A history of a depressive disorder and alcohol dependence was predictive of baseline depressive syndromes. Furthermore, a somewhat unexpected finding in our

study was the association of HCV genotype (other than 1) with an increased risk of depression before starting therapy, but not during the anti-viral treatment. It should be noted that the immigrant subgroup of patients had the highest proportion of HCV genotype other than 1, and these patients showed more induced depression than non-immigrants, although a lower percentage of immigrants had history of psychiatric disorders at baseline. To our knowledge, there is one previous study that evaluated HCV genotypes as risk factors for depression, with negative results.¹⁸ According to our data, a higher risk for psychiatric disorders during anti-viral therapy was found in patients with baseline increased HADS depression score, history of a depressive disorder or alcohol dependence, and genotype other than 1. It may be speculated whether pre-treatment with antidepressant may be indicated for these patients. Indeed, prophylactic antidepressant treatment has been found to reduce the development of depression effectively in patients receiving a high-dose of IFN-alpha for malignant melanoma²⁴ or chronic hepatitis C,²⁵ and reduce the severity of depressive symptomatology^{26, 27} according to some preliminary data.

The detailed assessment of psychiatric symptoms as well as early antidepressant or anxiolytic treatment allowed for good treatment adherence. Nevertheless, patients with induced depression or anxiety disorders had significantly less good adherence than those without induced depression or anxiety during the treatment. Although the study of the virological response was not the main purpose, it is interesting to note that SVR did not differ significantly between both subgroups of patients, an observation that has also been seen in a previous study using standard IFN plus RBV.⁴⁶ This finding suggests that the antidepressants used in this investigation do not reduce the efficacy of anti-viral therapy. Only one patient discontinued the therapy because of a severe major depression. Antidepressants have proven to be useful in the treatment of IFN-induced mood disorders.^{21, 22} In this study, it was not possible to draw conclusions about its effectiveness, because of the naturalistic use of the antidepressant treatment. Nevertheless, there are two points to be emphasized. First, HADS depression scores along anti-viral treatment did not significantly increase in patients with baseline PHQ anxiety or depressive disorders. This feature was probably because of the fact that most of the patients were receiving antidepressant treatments (19%) during anti-viral therapy. In addition, HADS anxiety scores improved in this group of

264 R. MARTÍN-SANTOS *et al.*

patients during anti-viral treatment. Secondly, a significant percentage of patients (12%) were treated with antidepressants even before starting PegIFN and RBV treatment. This suggests that levels of depressive or anxiety symptoms might have been even higher in the absence of antidepressant therapy and it might also explain the low incidence of dropouts. Our figures are similar to those from other naturalistic studies^{15, 21} and extend the efficacy of antidepressants in preventing and treating IFN-associated depressive episodes. However, controlled studies focusing on the efficacy and safety (with regard to virological response and liver function) of antidepressants in the prevention of psychiatric side effects during PegIFN and RBV treatment are needed.

Some limitations of this study have already been discussed, such as the characteristics of the sample, the fact of assessing only the first 24 weeks of antiviral treatment and the naturalistic use of antidepressants. It should also be noted that a control group of HCV patients without anti-viral treatment cannot be included for ethical reasons. Therefore, the result of random variations in mood across time cannot be discarded. Despite the longitudinal character of the study, the design does not allow to establish a causal relationship between depressive or anxiety syndromes and PegIFN treatment. We cannot rule out other factors

such as RBV¹⁸ or the appearance of primary or adaptive mood disorders throughout anti-viral treatment. Finally, like most other studies, our research was based at tertiary referral centres. These conditioning factors make it difficult to generalize our results to the general population of chronic hepatitis C patients.

In conclusion, this study supports the need for close cooperation between hepatologists and psychiatrists in patients with hepatitis C undergoing combined antiviral treatment. Systematic screening for depression and anxiety using validated assessment tools permits early pharmacological interventions and therefore, increases the likelihood to complete a full course of PegIFN and RBV treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declaration of personal interests: The authors thank Marta Pulido MD, for editing the manuscript and for editorial assistance. Ricard Sola has served as a speaker for Roche and Bristol Meyers, and a consultant for Roche. He has also received research funding from Roche and Gilead. *Declaration of funding interests:* This study has been supported in part by grants from the Instituto de Salud Carlos III (C03/02) and (G03/184), Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS PI051875) and (FIS PI052565).

REFERENCES

- 1 Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; **341**: 556-62.
- 2 Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999; **107**: 25-9S.
- 3 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002; **35**: S72-8.
- 4 Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; **345**: 41-52.
- 5 Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; **20**: 17-35.
- 6 McClatchison JG, Gordon SC, Schiff ER, *et al.* Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis International Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1405-92.
- 7 Poynard T, Marcellin P, Lee SS, *et al.* Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; **352**: 1426-32.
- 8 Zidar D, Franco-Bronson K, Bachler N, *et al.* Hepatitis C, interferon alpha and depression. *Hepatology* 2000; **31**: 1207-11.
- 9 Falck-Ytter Y, Kale II, Mullen KD, *et al.* Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 288-92.
- 10 Muir AJ, Provenzale D. A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2002; **34**: 268-71.
- 11 Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, *et al.* Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun* 2005; **19**: 23-7.
- 12 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975-82.
- 13 Dieperink E, Ho SB, Thurais 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.
- 14 Capuron L, Ravaut A. Prediction of the depressive effects of interferon alpha therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1370.

INDUCED PSYCHIATRIC DISORDERS AND PEGYLATED IFN ADHERENCE 265

- 15 Hauser P, Khosla J, Aurora H, 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.
- 16 Van Thiel DH, Friedlander L, De Maria N, et al. Treatment of chronic hepatitis C in individuals with pre-existing or confounding neuropsychiatric disease. *Hepatoenterology* 1998; 45: 328-30.
- 17 Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, et al. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4: 115-8.
- 18 Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 41-8.
- 19 Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated [40-kd] interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 433-8.
- 20 Kraus MR, Schafer A, Csef H, et al. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1769-74.
- 21 Maddock C, Baita A, Orta MG, et al. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 41-6.
- 22 Levenson JL, Fallon JL. Fluoxetine treatment of depression caused by interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 760-1.
- 23 Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, et al. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 194-8.
- 24 Musselman DL, Lawson DH, Gurnick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344: 961-6.
- 25 Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 793-8.
- 26 Raison CL, Woolwine BJ, Fennemashvili ME, et al. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1163-74.
- 27 Morasco BJ, Rifal 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 Dis* 2007; 103: 83-90.
- 28 Dwight MM, Kowdley KV, Ranso JE, et al. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000; 49: 311-7.
- 29 Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 431-8.
- 30 First MB, Spitzer RL, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) (User's Guide and Interview) Research Version*. New York: Biometrics Research Department, New York Psychiatric Institute, 1995.
- 31 Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *JAMA* 1999; 282: 1737-44.
- 32 Zigmund AS, Sneath RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
- 33 McLutchison JG, Manns M, Patel K, et al. International hepatitis interventional therapy group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-9.
- 34 Diez-Quevedo C, Rangel T, Sanchez-Pla-nell L, et al. Validation and utility of the Patient Health Questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosom Med* 2001; 63: 679-86.
- 35 Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, et al. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 277-83.
- 36 Lang JP, Michel L, Halleguen O. Treatment of affective disorder in hepatitis C. A prospective study in 50 patients. *Ann Med Interne (Paris)* 2002; 153: 22-30.
- 37 Konkinas J, Merkouraki P, Manesis E, et al. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Dis* 2002; 20: 284-8.
- 38 Mulder RT, Ang M, Chapman B, et al. Interferon treatment is not associated with a worsening of psychiatric symptoms in patients with hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 300-3.
- 39 Ho SB, Nguyen H, Tetrick LL, et al. Influence of psychiatric diagnoses on interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C in a veteran population. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 157-64.
- 40 McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet* 1987; 2: 1175-8.
- 41 Van Thiel DH, Friedlander L, Molloy PJ, et al. Interferon-alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus-positive chronic hepatitis who have a psychiatric illness. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 165-8.
- 42 Pariente CM, Landau S, Carpiello B. Interferon alfa-induced adverse effects in patients with a psychiatric diagnosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 148-9.
- 43 Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, et al. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002; 72: 237-41.
- 44 Kraus MR, Schafer A, Faller H, et al. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 708-14.
- 45 Hoekawa N, Yamazaki T, Izumi N, et al. 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.
- 46 Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, et al. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37: 443-51.

ESTUDIO 2

***Pegylated interferon and ribavirin-induced depression in chronic hepatitis C:
Role of personality.***

Castellví, P., Navinés, R., Gutierrez, F., Giménez, D., Márquez, C., Subirà, S., Solà, R. y Martín-Santos, R. (2009). Pegylated interferon and ribavirin-induced depression in chronic hepatitis C: Role of personality. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 817-828. FI: 5,533, 1r cuartil Psiquiatría.

4.1. Hipótesis y objetivos

Hipótesis

Los rasgos de personalidad definidos como “evitación de daño” y “autodirección” entrarán en el modelo de las variables que mejor predicen la depresión inducida por PegIFN y RBV junto con los niveles basales de sintomatología depresiva y los antecedentes del estado de ánimo.

Los pacientes con depresión inducida a lo largo de las 48 semanas de tratamiento con PegIFN y RBV mostrarán puntuaciones más elevadas en el rasgo de personalidad “evitación de daño” que los pacientes infectados por VHC con depresión basal antes de iniciar el tratamiento.

Objetivos

Evaluar el perfil de personalidad, según el modelo psicobiológico del TCI-R de Cloninger, como factor de riesgo de depresión inducida en pacientes diagnosticados de HCC tratados con PegIFN y RBV.

Estudiar otros factores de riesgo (niveles subclínicos de depresión, antecedentes previos psiquiátricos) de episodios depresivos inducidos por el tratamiento con PegIFN y RBV en pacientes diagnosticados de HCC.

Comparar los rasgos de la personalidad del TCI-R de Cloninger de los pacientes que están deprimidos antes de empezar el tratamiento respecto a los que están eufémicos a nivel basal y se deprimen durante el tratamiento con PegIFN y RBV.

4.2. Métodos

4.2.1. Diseño del estudio

Estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal.

4.2.2. Selección de sujetos

Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, diagnosticados de HCC que acudieron de forma consecutiva a la Unidad de Hepatología del Servicio de Digestivo de un Hospital Universitario para iniciar tratamiento con PegIFN y RBV y que tras ser informados del estudio aceptaron participar y firmar el consentimiento informado del mismo.

Lugar de recogida de pacientes

Unidad de Hepatología del Servicio de Digestivo del Hospital del Mar, Barcelona.

Período de inclusión de los pacientes

Período comprendido entre septiembre del 2003 hasta diciembre del 2006.

Criterios de exclusión

Personas que no puedan completar las escalas autoadministradas: Retraso mental, analfabetismo funcional o presencia de deterioro cognitivo.

Presencia de otras enfermedades hepáticas, coinfección por el VHB, evidencia de consumo excesivo de alcohol y/o drogas, no uso de sustancias en las últimas 24 semanas antes del inicio del tratamiento, antecedentes de delirium (síndrome confusional) o trastorno psicótico inducido por sustancias (DSM-IV).

Se tuvieron en cuenta los criterios de exclusión propios de los pacientes con HCC para iniciar tratamiento con PegIFN y RBV (Dienstag y McHutchinson, 2006; National Institutes of Health Consensus development Conference Statements: management of hepatitis C, 2002; Strader y cols., 2004) (Mujeres durante embarazo y

lactancia. Personas con alergia a los dos medicamentos. Pacientes con cirrosis hepática descompensada o hepatocarcinoma. Pacientes con un conteo basal de leucocitos inferior a $4000/\text{mm}^3$ o con un conteo basal de neutrófilos inferior a $1500/\text{mm}^3$; o con un conteo basal de plaquetas inferior a $70000/\text{mm}^3$. Concentración de hemoglobina $<11\text{g/dl.}$ en mujeres o 12 g/dl. en varones o cualquier paciente en el que la anemia sea clínicamente problemática. Hemoglobinopatía o cualquier otra causa o tendencia a hemólisis. Concentraciones de creatinina sérica $>1,5$ veces el límite superior de normalidad en la fase de selección. Historia de enfermedad de componente inmunológico u otros indicios de enfermedad pulmonar crónica asociada con limitación funcional, de enfermedad cardíaca significativa que podría empeorar por anemia aguda, IAM durante las 24 semanas anteriores, taquiarritmias ventriculares que requieren tratamiento en curso, angina inestable, enfermedad tiroidea mal controlada con las medicaciones prescritas u otros indicios de enfermedad grave, neoplasia o cualquier otra condición que haría que el paciente no fuese apropiado para participar en el estudio).

En los que se sospeche un mal cumplimiento por lo que respecta al tratamiento sostenido y a los controles periódicos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Institución. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado antes de iniciar el estudio.

4.2.3. Instrumentos de evaluación

Variables sociodemográficas

Los datos sociodemográficos se hicieron a partir de una entrevista estructurada en la primera visita del paciente con el investigador.

Las variables que se recogieron fueron: edad, sexo, índice de masa corporal, ser inmigrante, estudios, situación laboral, coinfección por el VIH, tratamiento anterior de IFN, antecedente de consumo de alcohol, tratamiento actual con metadona, tipología del

genotipo del VHC, nivel de fibrosis hepática, presencia de cirrosis, contaje basal del ARN del VHC, antecedentes de trastorno psiquiátrico familiar, antecedentes de trastorno psiquiátrico personal, tratamiento antidepresivo basal, puntuaciones basales del HADS y de personalidad del TCI-R de Cloninger.

Antecedentes psiquiátricos personales y familiares

Todos los participantes fueron evaluados a nivel basal mediante la SCID-I Versión clínica (First, Frances, López-Ibor y Pincus, 2003). Los antecedentes familiares se evaluaron de forma protocolizada mediante una pregunta abierta del clínico en la entrevista basal.

Evaluación psicopatológica

SCID-I-DSM-IV (First, Spitzer, Gibbon, Williams y Janet, 1996). A nivel basal todos los participantes fueron evaluados mediante el SCID-I para descartar cualquier prevalencia actual de trastornos psiquiátricos. A lo largo del tratamiento aquellos casos en los que el PHQ diera sospecha de episodio psiquiátrico fueron remitidos para ser evaluados por un psiquiatra independiente según criterios del DSM-IV.

PHQ (Spitzer y cols., 1999). Este cuestionario contiene subescalas de síndrome depresivo, ansiedad generalizada, pánico, abuso de alcohol y trastorno de la conducta alimentaria a partir de los criterios del DSM-IV. El cuestionario está validado para la población ingresada española (Diez-Quevedo y cols., 2001). Este cuestionario presentó un nivel de concordancia elevado con el diagnóstico clínico realizado por los profesionales (SCID-DSM-IV) (para cualquier trastorno psiquiátrico $k=0,74$; media de precisión=88%; sensibilidad=87%, especificidad=88%). También se validó en pacientes infectados por el VHC con/sin tratamiento con PegIFN, mostrando una gran concordancia con las escalas de depresión BDI y CES-D (Dbouk y cols., 2007). Se les administró el módulo de depresión a todos los participantes a nivel basal y a las 4, 12, 24 y 48 semanas de tratamiento. (Ver anexo 1)

HADS (Zigmond y Snaith, 1983). Es una escala autoadministrada de 14 ítems que puntúan en una escala tipo Likert de 4 puntos, con una subescala de depresión y otra de ansiedad. Está especialmente diseñada para la evaluación de ansiedad y depresión en pacientes con patologías médicas concomitantes que pueden enmascarar los síntomas somáticos de depresión y ansiedad. Utilizamos la versión española validada (Herrero y cols., 2003). El α de Cronbach fue de 0,90 en toda la escala, de 0,84 en la subescala de depresión y de 0,85 en la de ansiedad. Se les administró a los pacientes a nivel basal y a las 4, 12, 24 y 48 semanas de tratamiento. (Ver anexo 2)

TCI-Versión revisada (TCI-R). Temperament and Character Inventory- Revised Version (Cloninger, Przybeck y Svrakic, 1991, 1993; Cloninger y Svrakic, 1997). Basado inicialmente en la teoría de la personalidad de Eysenck, Cloninger divide la personalidad entre el temperamento y el carácter, el primero sería el sustrato biológico y genético de la personalidad con una importante carga fenotípica en la manifestación de la conducta y que refleja inclinaciones probablemente heredables; el segundo sería una carga adquirida mediante los acontecimientos recibidos en la vida de la persona que van modificando o condicionando esas respuestas inicialmente automáticas (Cloninger y cols., 1991, 1993; Cloninger y Svrakic, 1997). El temperamento lo divide en cuatro dimensiones: la “evitación de daño”; la “búsqueda de novedades”; y por último la “dependencia en la recompensa” y la “persistencia”. Estas dimensiones mostrarían la inhibición, activación y mantenimiento de la conducta respectivamente. El carácter lo divide en tres dimensiones: “autodirección”; “cooperativismo”; y “autotranscendencia”. (Ver anexo 3).

El TCI-R consta de 240 ítems que puntúan según una escala tipo Likert de 5 puntos. Este test está validado para la población española (Gutierrez-Zotes y cols., 2004) con un alto grado de fiabilidad: “búsqueda de novedad” de 0,77, “evitación de daño” de 0,84, “dependencia de recompensa” de 0,83, “persistencia” de 0,86,

“autodirección” de 0,88, “cooperación” de 0,83 y “autotrascendencia” de 0,84. Se administró a todos los pacientes a nivel basal. (Ver anexo 4)

Administración del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina

La duración del tratamiento fue de 48 semanas con algunas excepciones en función de diversos criterios: 1) *Genotipo del VHC*: en los pacientes con genotipos 2 ó 3 la duración fue de 24 semanas, excepto en pacientes con carga elevada viral basal que se alargó hasta las 48 semanas. 2) *Respuesta virológica en pacientes con genotipos VHC 1 y 4*: se evaluó la respuesta virológica a las 12 semanas; en caso de disminución $>2\log$ de la carga viral respecto al nivel basal, se siguió el tratamiento; en caso contrario se suspendió el tratamiento; a las 24 semanas si no había negativización del VHC se terminaba el tratamiento. 3) *Efectos secundarios médicos que obliguen a reducción de dosis o suspensión del tratamiento*: anemia, neutropenia, leucopenia, alteración tiroidea, etc. 4) *Efecto secundario psiquiátrico grave* (episodio psicótico agudo, depresión grave...): estos casos fueron evaluados por un psiquiatra independiente para descartar cualquier riesgo para la vida del paciente o de los otros, disfunción importante o ausencia de respuesta de medicación psicotrópica concomitante. 5) *Otras enfermedades o acontecimientos imprevistos* (accidente, cambio de domicilio).

Se establecieron controles según la duración del tratamiento, en el momento basal y a las 4, 12, 24 y 48 semanas de tratamiento, si el paciente llegaba a los diversos controles durante el tratamiento. Los controles psiquiátricos fueron evaluados mediante los test autoadministrados PHQ y HADS, si el PHQ resultaba positivo, se confirmaba el diagnóstico mediante la entrevista semiestructurada SCID-I-DSM-IV. Todos los pacientes que en algún momento del estudio fueron diagnosticados de depresión o ansiedad fueron tratados mediante antidepresivos y/o ansiolíticos.

4.2.4. Análisis estadístico

Todas las variables fueron introducidas en el paquete estadístico SPSS, versión 12.0.

Análisis descriptivo

Se realizó el análisis descriptivo de las variables demográficas, las biológicas y los resultados de los tests basales, utilizando frecuencias absolutas y relativas en caso de variables categóricas y el cálculo de medias y desviaciones estándares para las variables continuas. Se recogieron las puntuaciones t de cada una de las dimensiones del test TCI-R. Seguidamente dividimos la muestra en 3 grupos (0, 1 y 2) de acuerdo con la población española y la validación de Gutiérrez-Zotes y cols. (2004). Es decir grupo 0 = puntuaciones bajas, grupo 1 = normales y grupo 2 = puntuaciones altas.

Análisis univariado

En el análisis univariado se compararon aquellos pacientes que tuvieron síndrome depresivo según el PHQ en el momento basal con los que no lo tuvieron. Las pruebas utilizadas fueron la prueba exacta de Fisher (variables categóricas) y la prueba t de Student (variables continuas), respectivamente. A partir de ese momento se excluyeron para futuros análisis aquellos pacientes con síndrome depresivo positivo basal. Entre los pacientes sin síndrome depresivo basal, se compararon aquéllos con incidencia de síndrome depresivo durante el tratamiento con aquéllos que no presentaron ningún episodio depresivo durante el tratamiento. Se usaron las mismas pruebas que anteriormente. Se analizó además el tiempo hasta la aparición del síndrome depresivo, se analizó la evolución de los pacientes durante el tratamiento en los diversos tests administrados (PHQ). En este análisis de supervivencia univariado para diversos conjuntos de variables (sociodemográficas, biológicas, escalas depresión, ansiedad y dimensiones de personalidad) se estimó la función de supervivencia mediante el método

no paramétrico Kaplan-Meier, la comparación de curvas de supervivencia utilizamos la prueba no paramétrica de log rank.

Análisis multivariado

Se realizó un análisis multivariado mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox para establecer un modelo sobre la incidencia de depresión dependiendo del tiempo hasta la aparición de dicho síndrome. Si el episodio no ocurría después de 48 semanas de seguimiento, se establecía como tiempo censurado. Se llevó a cabo un modelo en función de las siete dimensiones de personalidad de Cloninger y otro en función de las subescalas de las dimensiones. Para ambos modelos se tuvieron en cuenta aquellas variables significativas en los análisis univariados respectivos y las variables de los modelos finales fueron obtenidas mediante selección de variables por paso adelante ($p < 0,05$ como criterio de eliminación). Seguidamente, en caso del tiempo hasta la aparición del síndrome depresivo, se hizo el mismo análisis estadístico, a partir de las subescalas del TCI-R.

4.3. Resultados

Se incluyeron 204 pacientes, de los que un 14,7% presentaron depresión basal, con una mayor proporción de desempleados/pensionistas/baja laboral por enfermedad ($p=0,017$), antecedentes de consumo de alcohol $>100\text{gr/día}$ ($p=0,034$), tratamiento actual con metadona ($p=0,03$), tratamiento antidepresivo ($p=0,013$) y alta sintomatología ansiosa y depresiva ($p < 0,001$) y de “evitación de daño” ($p=0,014$) y baja “autodirección” ($p=0,001$) y “cooperativismo” ($p=0,032$) (Tabla 1 y Tabla 2 de la publicación).

Los pacientes con depresión basal, presentaban más antecedentes del estado de ánimo ($p=0,011$), tratamiento actual con metadona ($p=0,011$) y mayores puntuaciones del HADS-D y HADS-A ($p < 0,001$) que los nuevos casos de depresión a lo largo de 48

semanas de tratamiento (Tabla 1 de la publicación). No se observaron diferencias respecto al perfil de personalidad entre ambos grupos (Tabla 2 de la publicación). El análisis de correlación entre las puntuaciones medias de depresión (HADS) y las dimensiones del TCI-R mostró una correlación significativa durante 48 semanas de tratamiento con “evitación de daño” ($p=0,313$; $p=0,002$) y “autodirección” ($p=0,301$; $p=0,003$) (Tabla 3 de la publicación).

Una vez excluidos los pacientes con depresión basal ($N=30$), se estudiaron los 174 pacientes restantes a lo largo de un máximo de 48 semanas.

La incidencia de depresión inducida fue mayor en las primeras semanas de tratamiento (Figura 2 de la publicación).

Las tablas 4 y 5 de la publicación muestran los resultados del 1-función de supervivencia (I.C. 95%) y la probabilidad de tener depresión inducida durante 48 semanas de tratamiento. Las variables basales, con diferencias significativas entre sus curvas de supervivencia, fueron los niveles de sintomatología depresiva ($p=0,001$) y ansiosa basal ($p=0,004$), antecedentes psiquiátricos ($p<0,001$), nivel educativo ($p=0,002$), y los rasgos de la personalidad (TCI-R dimensiones) “evitación de daño” ($p<0,001$), “autodirección” ($p<0,001$), “coperativismo” ($p=0,001$), y “autotrascendencia” ($p=0,007$) (Tabla 4 de la publicación). De las subescalas del TCI-R fueron “impulsividad” ($p=0,022$), “miedo a lo incierto” ($p=0,001$), “fatigabilidad” ($p<0,001$), “dependencia” ($p=0,019$), “responsabilidad” ($p=0,003$), “orientación” ($p=0,007$), “recursos” ($p=0,034$), “hábitos congruentes” ($p<0,001$), “aceptación social” ($p=0,001$), “altruismo” ($p=0,016$), “compasión” ($p=0,003$), “integridad” ($p=0,023$), y “espiritualidad” ($p=0,012$) (Tabla 5 de la publicación).

Las variables independientes que mejor predijeron la depresión durante el tratamiento fueron la sintomatología depresiva basal (H.R.= 1,1, I.C. 95%= 1,0-1,2; $p=0,013$), antecedentes del estado de ánimo (H.R.= 0,4, I.C. 95%= 0,2-0,6; $p<0,001$), una

baja “autodirección” (H.R.= 0,6, I.C. 95%= 0,4-0,9; p=0,009) y una alta “fatigabilidad” (H.R.= 0,4; I.C.= 0,2-0,7; p= 0,01) y “desorden” (H.R.= 0,4; I.C.= 0,2-0,8; p= 0,08), y bajos en “hábitos congruentes” (H.R.= 2,9; I.C.= 1,4-6,1; p= 0,04) (Figuras 3 y 4 de la publicación).

Pegylated Interferon and Ribavirin-Induced Depression in Chronic Hepatitis C: Role of Personality

Pere Castellvi, B.S.; Ricard Navinés, M.D., Ph.D.; Fernando Gutierrez, Ph.D.;
Dolors Jiménez; Carme Márquez; Susana Subirà, M.D., Ph.D.;
Ricard Solà, M.D., Ph.D.; and Rocío Martín-Santos, M.D., Ph.D.

Objective: Pegylated interferon (PegIFN) and ribavirin (RBV) treatment for the hepatitis C virus (HCV) infection can induce depressive episodes. Personality traits have been associated with mood disorders. The aim of this study was to evaluate the personality profile as a risk factor for induced depression by PegIFN and RBV treatment in patients with HCV.

Method: In a prospective cohort study, 204 consecutive HCV outpatients who received PegIFN and RBV were assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders and the Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R). Moreover, the Patient Health Questionnaire and the Hospital Anxiety and Depression Scale were administered at baseline and at 4, 12, 24, and/or 48 weeks of treatment. Patients were recruited between September 2003 and December 2006.

Results: One hundred eighteen patients (57.8%) were men. The mean (SD) age was 44.39 (10.4) years. The incidence of induced depression during the 48 weeks of antiviral treatment was 73 (42%). Low self-directedness dimension (HR = 0.63, 95% CI = 0.446 to 0.890, $p = .009$), baseline subclinical depression levels (HR = 1.113, 95% CI = 1.023 to 1.22, $p = .013$), and history of mood disorders (HR = 0.372, 95% CI = 0.220 to 0.629, $p < .001$) were independent predictive factors for induced depression during PegIFN and RBV treatment. Other predictive personality TCI-R subscales were enlightened second nature (HR = 2.939, 95% CI = 1.423 to 6.071, $p = .004$), fatigability (HR = 0.421, 95% CI = 0.257 to 0.749, $p = .01$), and disorderliness (HR = 0.449, 95% CI = 0.248 to 0.815, $p = .008$).

Conclusion: Low self-directedness, depressive symptoms at baseline, and history of previous mood disorders may predict induced depression by PegIFN and RBV in euthymic HCV patients.

(*J Clin Psychiatry* 2009;70:00-00)

© Copyright 2009 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Received March 20, 2008; accepted July 15, 2008. From the Liver Section (Mr. Castellvi, Dr. Solà, and Mrs. Jiménez and Márquez), the Department of Drug Abuse and Psychiatry (Dr. Navinés), and the Pharmacology Research Unit (Drs. Navinés and Martín-Santos), IMIM-Hospital del Mar; the Department of Adults, Adolescents and Child Psychopathology, Facultat de Psicologia (Mr. Castellvi [Ph.D. fellow] and Dr. Subirà); and the Department of Psychology (Dr. Gutierrez) and the Department of Psychiatry and CIBERSAM (Dr. Martín-Santos), Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain.

This work was supported by Instituto de Salud Carlos III C03/02 and FIS PI051875 grants (Dr. Solà) and Instituto de Salud Carlos III G03/184 and FIS PI052565 grants (Dr. Martín-Santos).

Preliminary data of this article were presented as a poster at the conference Depression: Brain Causes—Body Consequences, April 2-3, 2007, King College, London, United Kingdom.

The authors thank Klaus Langgöb, Ph.D., from the Pharmacology Research Unit, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain, for statistical assistance and Maria Pulido, M.D., from IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, Spain, for editing the manuscript and for providing editorial assistance. Drs. Langgöb and Pulido report no financial affiliations relevant to the subject of this article.

The authors report no other financial disclosure related to this study. Corresponding author and reprints: Rocío Martín-Santos, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERSAM, Villarroel 170, 08036-Barcelona, Spain (e-mail: rmasantos@clinic.ub.es).

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is a public health problem that affects 3% of the world population.^{1,2} Between 20% and 30% of patients develop liver cirrhosis after 15 to 25 years.^{3,4} The current recommended treatment for HCV infection is pegylated interferon (PegIFN) and ribavirin (RBV).⁵ The duration of PegIFN and RBV treatment (24 or 48 weeks) depends on the HCV genotype, viral response, and development of adverse effects.⁶ Sustained virological response (undetectable HCV-ribonucleic acid 24 weeks after the end of treatment) is achieved in 40% to 80% of treated patients depending on the HCV genotype.⁶ However, the treatment has been associated with high rates of neuropsychiatric side effects, especially depressive symptoms. These neuropsychiatric adverse events can contribute to impairment in the patient's quality of life⁷ and can diminish adherence to antiviral treatment,⁸ limiting the efficacy of the treatment.

Some risk factors of IFN-induced depression have been identified before starting antiviral treatment. Subclinical depression or anxiety levels at baseline are the most well-known risk factors.⁹⁻¹² Other predictive vari-

Castelvi et al.

ables are a history of psychiatric disorders,¹³ age,¹⁴ sex,^{15,16} and social support.¹⁶ However, personality traits have been poorly studied as a risk factor for IFN-induced depression.¹⁷⁻¹⁹

Personality traits may be associated with the risk of developing affective disorders. Neuroticism, harm avoidance, and low self-directedness have been found to be associated with the risk of developing unipolar depression in both cross-sectional and prospective studies.^{20,21} Genetic risk factors for neuroticism, harm avoidance, and depression are related and may interact with other risk factors of affective disorders.^{22,23} As far as we know, 3 studies have evaluated personality traits in patients with HCV treated with IFN.¹⁷⁻¹⁹ All of these studies were done in small samples and in a follow-up period of only 12 to 24 weeks of treatment.

Otsubo et al.¹⁷ found that higher neuroticism (Eysenck Personality Questionnaire, EPQ) at baseline was a risk factor for IFN-induced depression in a sample of 83 HCV patients treated for 24 weeks. Malyszczak et al.¹⁸ found that ratings of neuroticism (EPQ) highly influenced all depressive ratings in 44 HCV patients treated with PegIFN- α -2a plus RBV during 12 weeks. Finally, Lotrich et al.¹⁹ observed that high neuroticism in combination with low agreeableness on the Neuroticism, Extraversion, Openness-Five Factor Inventory was a predictor of induced depression by PegIFN plus RBV in 23 euthymic patients at 12 weeks of treatment. All of these studies were done in small samples and in a follow-up period of only 12 to 24 weeks of treatment.

The main objective of this study was to analyze the personality traits of the Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R) according to the model of Cloninger et al.²⁴⁻²⁶ as a risk factor for induced depressive disorder during PegIFN and RBV treatment in a large group of HCV-infected patients followed during the entire treatment period. A secondary objective was to analyze if the personality profile of induced-depressed patients was different in patients with depression at baseline.

METHOD

Selection and Description of Participants

All consecutive outpatients with chronic HCV attending the Hepatology Unit of a teaching general hospital in Barcelona, Spain, between September 2003 and December 2006 who were candidates to receive combined treatment with PegIFN and RBV were included in the study. The study protocol was approved by the institutional review board, and all participants signed the written informed consent. The exclusion criteria were as follows: language or cognitive difficulties, presence of other liver disease, decompensated cirrhosis, severe cardiac or neurologic disease, coinfection with hepatitis B, hepatocellular carcinoma, autoimmune disorders, a hemoglobin level

< 12 g/dL in men and < 11 g/dL in women, a neutrophil count < 1.5×10^9 /L, and a platelet count < 75×10^9 /L. In addition, patients whose baseline evaluation showed the presence of major psychiatric disorders 24 weeks before starting treatment, drug or alcohol abuse, or substance-induced psychotic disorder were also excluded.

Study Design

This was a prospective cohort study. All participants were interviewed at baseline using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I),²⁷ and they also completed the Patient Health Questionnaire (PHQ),²⁸ the Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression (HADS-D) and -Anxiety (HADS-A),²⁹ and the TCI-R.²⁴⁻²⁶ Patients were also evaluated at 4, 12, 24, and/or 48 weeks of treatment with the PHQ and the HADS. After baseline assessments, patients were given PegIFN- α -2a (180 μ g weekly subcutaneously) or PegIFN- α -2b (80 μ g weekly subcutaneously) and RBV (600-1200 mg/day orally). The duration of PegIFN and RBV treatment (24 or 48 weeks) depended on the HCV genotype, viral response, and development of adverse effects.³

Measurements

We collected at baseline sociodemographic and clinical variables including age, sex, body mass index, immigrant condition, education level, and employment status; human immunodeficiency virus (HIV) coinfection and previous IFN treatment; personal history of alcohol consumption and current methadone treatment; and biologic evaluation: viral load, HCV genotype, and level of liver fibrosis.

All participants were assessed at baseline using the SCID-I in order to ascertain current and past history of psychiatric disorders. If at any point during the study a patient showed clinically relevant depressive symptoms as detected by the PHQ or a HADS-D score of 11 or greater, he or she was referred to an independent senior psychiatrist who confirmed the presence of a depressive disorder diagnosis based on DSM-IV criteria using the depression SCID-I module.

The PHQ is an instrument designed for the screening of depressive and anxiety disorders as well as bulimia nervosa, binge-eating disorder, and alcohol abuse or dependence in primary care and other medical settings. The PHQ allows a current DSM-IV diagnosis of any depressive episode. This screening questionnaire has shown good psychometric properties to detect depression in medical settings. The overall accuracy of the Spanish validated version is 88%, sensitivity is 87%, and specificity is 88%, similar to the original English version. Kappa values of 0.74 were found between PHQ diagnosis and those of an independent mental health professional.²⁸

The Spanish version of the HADS²¹ is a self-administered questionnaire including 14 items scored on a 4-point Likert scale split into 2 subscales of depression

and anxiety. This questionnaire was specially designed for the evaluation of anxiety and depression in medical patients.

The TCI-R²⁰ is a 240-item, 5-point Likert scale, self-report questionnaire measuring 7 personality dimensions. The biopsychosocial model of Cloninger et al.²⁴ proposed that personality is formed by 4 temperamental and 3 character dimensions.

Temperamental dimensions measure differences in automatic emotional responses to stimuli and define personality style, and they are influenced by different neurotransmitters. Harm avoidance refers to a tendency to shyness, anxiety, pessimism, and anticipatory worry and seems to be associated with serotonin (5-HT) function. Harm avoidance has 4 subscales: anticipatory worry, fear of uncertainty, shyness, and fatigability. Novelty seeking reflects the reward system activity and hence a tendency to impulsiveness, lack of inhibitions, monotony avoidance, and exploratory behavior in response to novelty. It might be involved with mesolimbic and mesofrontal dopaminergic projections. Novelty seeking has 4 subscales: exploratory excitability, impulsiveness, extravagance, and disorderliness.

Reward dependence is associated with conditioned signals of reward; it expresses variation in social bond, affiliation, and dependence on approval of others, putatively linked to norepinephrine function. Reward dependence has 4 subscales: sentimentality, openness to warm communication, attachment, and dependence. Persistence is related to ambitious overachieving and to a tendency to maintain behavior despite frustration, and it could relate with prefrontal activity. Persistence has 4 subscales: eagerness to effort, work hardened, ambitious, and perfectionist.²⁹

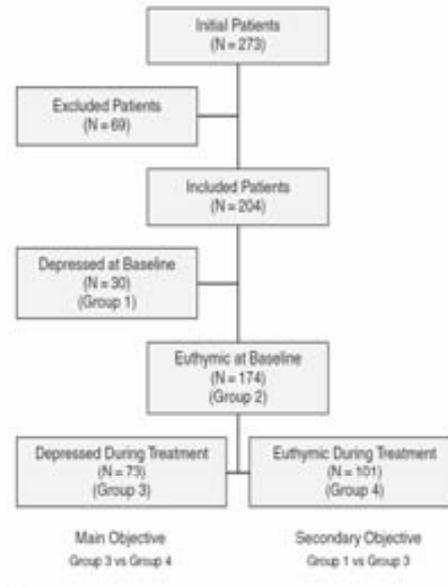
The other 3 dimensions relate to character. Self-directedness reflects the ability to cope effectively and to regulate and adapt behavior in accordance with individual goals and values. Self-directedness has 5 subscales: responsibility, purposefulness, resourcefulness, self-acceptance, and enlightened second nature. Cooperativeness reveals the presence of ethics, social tolerance, and good interpersonal adjustment. Cooperativeness has 5 subscales: social acceptance, empathy, helpfulness, compassion, and pure-hearted consciousness. Finally, self-transcendence is related to imagination, creativity, and religious and magical thought. Self-transcendence has 3 subscales: self-forgetful, transpersonal identification, and spiritual acceptance.^{24,25} These traits are determined by environmental factors but might also be influenced by genetic aspects.²⁷ The Spanish validated version of the TCI-R questionnaire²³ was used in this study.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS (version 12.0 for Windows, SPSS, Inc., Chicago, Ill.). We used the absolute

Personality and Interferon-Induced Depression

Figure 1. Organization Chart Showing the Division of the Sample Between Different Groups



and relative frequencies for categorical variables and the mean and standard deviation for continuous variables and Fisher exact test, Student t test, and Spearman's correlation for univariate analysis. Personality scores are presented as t scores. After Bonferroni's correction, statistical significance was set at $p < .017$.

In addition, we studied the time to depression as a dependent outcome. For the univariate analysis, the Kaplan-Meier estimator was applied to estimate the survival curves. All continuous variables were previously categorized for this analysis. In each variable, the log-rank test was used to compare their survival curves. For the multivariate analysis, we assessed the proportional hazards model of Cox. If depression did not occur after 48 weeks of treatment, time to depression was treated as a censored time. Stepwise forward selection was used to determine the final model. We considered statistical significance as $p = .05$.

RESULTS

Descriptive Analysis

Baseline. From 273 screened patients, 69 (25.3%) did not fulfill the inclusion criteria (Figure 1). Twenty-one patients were not included for medical reasons, 12 patients were participating in other studies, 13 patients refused to participate, 11 patients had a psychiatric non-substance use disorder, and 12 patients had a current substance use disorder (within the last 24 weeks). The

Castelblvi et al.

Table 1. Descriptive and Comparative Analysis Between Groups

Sample Characteristics	Baseline (N = 204)			During Treatment (N = 174)		p ^a 1 vs 2 3 vs 4
	Total Sample (N = 204)	Depressive (1) (N = 30)	Euthymic (2) (N = 174)	Depressive Induced (3) (N = 73)	Euthymic (4) (N = 101)	
Age, mean (SD), y	44.39 (10.4)	44.16 (9.3)	44.43 (10.6)	44.35 (10.6)	44.49 (10.8)	.893 .932 .934 .424
Sex, N (%)						.519 .756 .235
Male	118 (57.8)	15 (50.0)	103 (59.2)	42 (57.5)	61 (60.4)	
Female	86 (42.2)	15 (50.0)	71 (40.8)	31 (42.5)	40 (39.6)	
Education level, N (%)						.559 .007
Primary	97 (47.5)	18 (60.0)	79 (45.4)	43 (58.9)	35 (34.7)	
Secondary	77 (37.9)	10 (33.3)	67 (38.5)	20 (27.4)	48 (47.5)	
Higher	30 (14.6)	2 (6.7)	28 (16.1)	10 (13.7)	18 (17.8)	
Employment status, N (%)						.017 .068 <.001
Employed/housewife	142 (69.7)	15 (50.0)	127 (73.0)	52 (71.2)	75 (74.3)	
Unemployed/retired	62 (30.3)	15 (50.0)	47 (27.0)	21 (28.8)	26 (25.7)	
Immigrant, N (%)	35 (17.2)	6 (20.0)	29 (16.7)	14 (19.2)	15 (14.9)	.610 1.000 .536 .374 1.000 .054 .800
HIV positive status, N (%)	54 (26.5)	10 (33.3)	44 (25.3)	24 (32.9)	20 (19.8)	.708 .383
Genotype, N (%)						
1	115 (56.4)	18 (60.0)	97 (55.7)	41 (56.2)	56 (55.4)	
2	16 (7.8)	1 (3.3)	15 (8.6)	4 (5.5)	11 (10.9)	
3	53 (26.0)	9 (30.0)	44 (25.3)	18 (24.7)	26 (25.7)	
4	19 (9.3)	2 (6.7)	17 (9.8)	10 (13.7)	7 (6.9)	
Unknown	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.0)	
RNA-HCV level (10 ³ IU/mL), mean (SD)	5084 (10930.8)	3615 (6119.3)	5338 (11553.6)	4877 (9262.0)	5670 (12996.1)	.430 .494 .656 .293 .182 .431
Fibrosis, N (%) ^b						
Level 0	3 (1.9)	1 (4.0)	2 (4.0)	1 (1.8)	1 (1.4)	
Level 1	72 (46.2)	12 (48.0)	60 (45.8)	23 (40.4)	37 (5.0)	
Level 2	32 (20.5)	2 (8.0)	30 (22.9)	15 (26.3)	15 (20.3)	
Level 3	31 (19.9)	5 (20.0)	26 (19.8)	14 (24.6)	12 (16.2)	
Level 4	8 (5.1)	1 (4.0)	7 (5.3)	2 (3.5)	5 (6.8)	
Level 5	4 (2.6)	2 (8.0)	2 (1.5)	2 (3.5)	0 (0)	
Cirrhosis, N (%) ^b	6 (3.8)	2 (8.0)	4 (3.1)	0 (0)	4 (5.4)	.209 .081 .142 .682 .821 1.000 .550 .011 <.001 .034
Familial psychiatric history, N (%)	68 (33.3)	11 (36.7)	57 (32.8)	24 (33.8)	33 (32.7)	
History of mood disorders, N (%)	86 (42.2)	12 (40)	74 (42.5)	47 (64.4)	27 (26.7)	
History of alcohol consumption (g/d), N (%)						.233 .415
0	104 (51.0)	13 (43.3)	92 (52.9)	36 (49.3)	56 (55.4)	
< 50	44 (21.6)	5 (16.7)	38 (21.8)	14 (19.2)	24 (23.8)	
≥ 50	20 (9.8)	1 (3.3)	19 (10.9)	9 (12.3)	10 (9.9)	
≥ 100	36 (17.7)	11 (36.7)	25 (14.4)	14 (19.2)	11 (10.9)	
Methadone current treatment, N (%)	16 (7.8)	7 (23.3)	9 (5.2)	4 (5.5)	5 (5.0)	.003 .011 1.000 .013 .030 1.000
Antidepressant treatment, N (%)	33 (16.2)	10 (33.3)	23 (13.2)	10 (13.7)	13 (12.9)	
HADS anxiety score, mean (SD)	5.41 (3.9)	9.03 (4.7)	4.79 (3.4)	6.03 (3.2)	3.89 (3.4)	<.001 <.001 <.001 <.001 <.001
HADS depression score, mean (SD)	3.29 (3.4)	6.7 (5.0)	2.71 (2.7)	3.81 (2.9)	1.91 (2.2)	

^aAfter application of the Bonferroni correction test results with p < .017, these values were considered statistically significant.
^b156 patients underwent hepatic biopsy (at baseline, 25 depressive and 131 euthymic patients; during treatment, 57 depressive and 74 euthymic patients).
 Abbreviations: HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, HIV = human immunodeficiency virus, RNA-HCV = ribonucleic acid of hepatitis C virus.

©2009 Physicians Postgraduate Press, Inc. For review only; not for distribution For review only; not for distribution

Table 2. Descriptive Analysis of the Sample and Comparative Analysis (t scores) Between Groups in TCI-R Dimensions and Subscales^a

TCI-R Dimensions and Subscales	Baseline (N = 204)			During Treatment (N = 174)		P ^b		
	Total Sample (N = 204)	Depressive (1) (N = 30)	Euthymic (2) (N = 174)	Depressive Induced (3) (N = 73)	Euthymic (4) (N = 101)	1 vs 2	1 vs 3	3 vs 4
Temperament								
Novelty seeking	51.0 (9.2)	51.9 (8.7)	50.8 (9.2)	51.3 (10.1)	50.5 (8.6)	.733	.560	.500
Exploratory excitability	49.5 (9.7)	46.6 (9.6)	50.0 (9.7)	47.9 (10.3)	51.6 (8.9)	.072	.565	.011
Impulsiveness	51.1 (10.5)	55.4 (10.4)	50.4 (10.4)	52.9 (10.7)	48.5 (9.7)	.015	.285	.005
Extravagance	51.8 (10.4)	54.0 (11.4)	51.4 (10.2)	51.5 (10.6)	51.4 (10.0)	.208	.289	.922
Disorderliness	50.3 (10.8)	48.7 (12.7)	50.5 (10.5)	51.5 (11.5)	49.8 (9.6)	.400	.281	.293
Harm avoidance	54 (10.5)	58.1 (11.3)	53.3 (10.3)	56.5 (10.7)	51.0 (9.4)	.014	.664	<.001
Anticipatory worry	52.5 (10.2)	55.6 (12.5)	52.0 (9.6)	54.7 (9.8)	50.0 (9.1)	.069	.690	.001
Fear of uncertainty	51.6 (9.8)	51.8 (9.0)	51.6 (10.0)	51.9 (9.8)	51.3 (10.1)	.892	.973	.708
Shyness	51.9 (9.9)	54.1 (10.7)	51.5 (9.8)	52.9 (10.8)	50.5 (8.8)	.189	.603	.119
Fatigability	56.0 (11.8)	62.3 (12.8)	54.9 (11.4)	59.5 (12.0)	51.6 (9.6)	.002	.309	<.001
Reward dependence	48.4 (9.2)	46.5 (9.8)	48.7 (9.1)	47.7 (10.2)	49.5 (8.2)	.303	.644	.306
Sentimentality	48.8 (10.3)	49.9 (10.7)	48.7 (10.3)	48.7 (11.5)	48.7 (9.3)	.560	.635	.980
Openness to warm communications	49.1 (9.1)	47.0 (9.6)	49.5 (9.0)	48.7 (9.9)	50.1 (8.3)	.172	.438	.316
Attachment	49.0 (9.9)	48.0 (10.9)	49.2 (9.7)	49.0 (9.8)	49.3 (9.7)	.560	.677	.799
Dependence	48.1 (10.4)	44.7 (9.0)	48.7 (10.5)	46.4 (10.4)	50.4 (10.4)	.051	.428	.015
Persistence	48.8 (10.4)	46.3 (10.1)	49.2 (10.4)	49.2 (10.6)	49.1 (10.3)	.275	.116	.144
Eagerness of effort	49.8 (11.3)	48.8 (11.9)	50.0 (11.3)	50.9 (11.5)	49.3 (11.1)	.597	.412	.378
Work hardened	47.0 (10.3)	45.1 (9.8)	47.3 (10.4)	47.2 (11.9)	47.4 (9.2)	.271	.386	.914
Ambitious	50.1 (10.2)	47.5 (9.5)	50.5 (10.3)	50.9 (10.0)	50.2 (10.5)	.141	.118	.664
Perfectionist	48.7 (10.1)	46.5 (9.4)	49.0 (10.2)	47.9 (10.2)	49.9 (10.1)	.206	.525	.208
Character								
Self-directedness	47.8 (11.8)	41 (15.3)	49 (10.7)	45 (11.1)	51.9 (9.4)	.001	.748	<.001
Responsibility	47.5 (12.5)	40.6 (14.8)	48.7 (11.7)	45.0 (13.2)	51.4 (9.8)	.001	.142	<.001
Purposefulness	48.2 (12.2)	42.4 (13.1)	49.2 (11.7)	46.7 (12.8)	51.1 (10.6)	.004	.128	.014
Resourcefulness	48.3 (11.2)	44.6 (13.5)	48.9 (10.7)	46.7 (12.0)	50.5 (9.3)	.054	.450	.019
Self-acceptance	49.5 (9.9)	47.1 (11.5)	49.9 (9.6)	48.0 (9.2)	51.2 (9.8)	.165	.672	.034
Enlightened second nature	48.1 (12.4)	42.3 (17.0)	49.1 (11.2)	44.7 (10.5)	50.5 (9.3)	.005	.392	<.001
Cooperativeness	48.2 (10.9)	43.9 (11.6)	48.9 (10.6)	45.2 (10.8)	51.5 (9.8)	.052	.660	<.001
Social acceptance	48.6 (10.2)	47.0 (11.8)	48.8 (10.0)	45.6 (10.0)	51.2 (9.3)	.366	.535	<.001
Empathy	48.7 (10.2)	44.9 (11.5)	49.3 (9.9)	48.0 (10.6)	50.3 (9.3)	.027	.187	.126
Helpfulness	48.3 (9.9)	45.7 (9.7)	48.7 (9.9)	46.2 (9.8)	50.6 (9.5)	.122	.834	.003
Compassion	48.4 (11.0)	45.1 (13.3)	49.0 (10.4)	46.1 (11.4)	51.1 (9.2)	.071	.697	.002
Pure-hearted consciousness	50.0 (10.0)	46.5 (8.9)	50.6 (10.1)	48.4 (10.4)	52.2 (9.5)	.038	.380	.015
Self-transcendence	52.5 (11.4)	51.4 (13.0)	52.7 (11.1)	55.2 (10.6)	50.9 (11.1)	.378	.060	.010
Self-forgetful	51.4 (11.0)	51.7 (11.2)	51.3 (10.9)	52.9 (10.1)	50.2 (11.4)	.851	.607	.106
Transpersonal identification	51.9 (11.0)	49.3 (13.0)	52.3 (10.6)	53.6 (10.7)	51.4 (10.5)	.164	.164	.170
Spiritual acceptance	53.0 (11.4)	52.1 (13.5)	53.2 (11.0)	56.4 (11.7)	50.8 (9.9)	.642	.108	.001

^aAll values are presented as mean (SD).

^bAfter application of the Bonferroni correction test results with $p < .017$, these values were considered statistically significant.

Abbreviation: TCI-R = Temperament and Character Inventory-Revised.

final sample included 204 patients, 118 men (57.8%), with a mean (SD) age of 44.39 (10.44) years.

Baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. There were some differences between the excluded and included groups. In comparison to the included group, the excluded group had a higher proportion of men (51 [73.9%] vs. 118 [57.8%], $p = .012$), were more likely to have achieved only a primary school education level (40 [58.0%] vs. 95 [46.6%], $p < .001$), were less likely to be employed (39 [56.5%] vs. 143 [70.1%]), had more depressive syndromes (17 [24.6%] vs. 30 [14.7%]), had higher mean (SD) HADS-D (5.09 [4.12] vs. 3.29 [3.44], $p = .001$) and HADS-A (6.88 [4.27] vs. 5.41 [3.93], $p = .012$) scores, and had lower mean (SD) TCI-R personality scores in the self-directedness character dimension (135.94 [36.81] vs. 145.84 [21.83], $p = .016$).

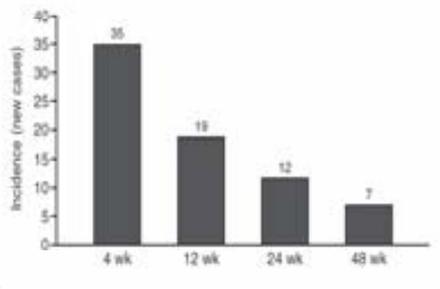
We explored in the final sample past and current psychiatric disorders with a structured interview according to DSM-IV criteria¹⁴ (SCID-I). One hundred thirty-five patients (66.2%) had 1 or more DSM-IV psychiatric disorders: 86 (63.12%) had mood disorders, 56 (42.2%) had anxiety disorders, 85 (62.96%) had substance abuse/dependence disorders, 83 (61.48%) had opioid abuse/dependence disorders, 55 (41.7%) had alcohol abuse/dependence disorders, 59 (28.92%) had cocaine abuse/dependence disorders, 3 (1.5%) had chronic paranoid schizophrenia stabilized, and 3 (1.5%) had eating disorders. Sixty-eight patients (33.7%) had a familial psychiatric history. Thirty patients (14.7%) had a current diagnosis of mood disorder. Table 1 shows the mean (SD) scores for the HADS-D and HADS-A.

Table 2 shows the mean (SD) TCI-R dimension and subscale t scores. For some analyses, we categorized

©2009 Physicians Postgraduate Press, Inc. For review only; not for distribution

Castelvi et al.

Figure 2. Incidence (new cases) of Depressive Syndrome During Treatment With Pegylated Interferon and Ribavirin



TCI-R dimensions and their respective subscales according to the Spanish validation. The sample was divided into 3 groups (low = < 45, medium = 45–55, and high > 55).

Follow-up. The final cohort was 174 euthymic patients (Table 1) followed during the complete treatment with PegIFN and RBV. One hundred fifty-six patients (89.7%) were treated with PegIFN- α -2a 180 μ g weekly subcutaneously and RBV between 600 and 1200 mg weekly depending on their HCV genotype, viral response, and presence of adverse effects. Eighteen patients (10.3%) received PegIFN- α -2b 80 μ g weekly subcutaneously and RBV between 600 and 1200 mg weekly, and only 1 patient did not receive RBV due to kidney failure.

There were 73 new cases of depressive syndrome (42%) during the 48 weeks of antiviral treatment. The onset of PegIFN and RBV-induced depression was higher during the first weeks of treatment (Figure 2).

Univariate Analysis

Patients with induced depression ($N = 73$) as compared with nondepressed patients ($N = 101$) had a lower education level ($p < .007$), worse employment status ($p < .001$), more history of mood disorders ($p < .001$), and higher HADS-D and HADS-A levels ($p < .001$) (Table 1). The induced-depression group had higher levels of harm avoidance ($p < .001$) and self-transcendence ($p = .010$) and lower levels of self-directedness and cooperativeness ($p < .001$) than the nondepressed group during treatment (Table 2).

There were no differences related to type of PegIFN received ($p = .824$), the dosage of PegIFN- α -2a ($p = .620$), the dosage of PegIFN- α -2b ($p = .772$), and the dosage of RBV ($p = .066$) between both groups with and without induced depression during treatment. A correlation analysis (Spearman's correlation coefficient) between HADS-D mean scores and TCI-R dimension 1 scores at baseline and at 4, 12, 24, and 48 weeks of treatment was performed (Table 3). Tables 4 and 5 describe the results of the 1-survival function (95% CIs) showing the probability to have depression during 48 weeks of treat-

ment. The same tables show the significance level of the log-rank test between their respective survival curves. Figures 3 and 4 show the survival curves of the most predictive baseline variables in the euthymic HCV patients treated with PegIFN and RBV during 48 weeks.

When patients with baseline depression ($N = 30$) and euthymic patients ($N = 174$) at baseline were compared, significant differences in methadone treatment ($p = .003$) or use of antidepressants ($p = .013$) and levels of anxiety (HADS-A) ($p = .001$) and depression (HADS-D) ($p = .001$) were observed (Table 1). The group with depression at baseline had higher levels of harm avoidance ($p = .014$) and lower levels of self-directedness ($p = .001$) (Table 2).

Patients with induced depression during PegIFN and RBV treatment ($N = 73$) in comparison with those with baseline depression ($N = 30$) showed significant differences for history of affective disorders ($p = .011$) and current methadone treatment ($p = .011$) and showed lower HADS-D and HADS-A scores ($p < .001$) at baseline (Table 1). Neither TCI-R dimensions nor subscales showed significant differences between these groups of depressive patients (Table 2).

Multivariate Analysis

We used the proportional hazards model of Cox to predict time-dependent variables until induced depression during the PegIFN and RBV treatment in our cohort of HCV patients. We included as covariates all significant variables in the univariate analysis in Table 4 as well as age, sex, immigrant condition, employment status, HCV genotype, HIV coinfection, substance abuse/dependence disorders, and TCI-R categorized scores. The results showed that HADS-D baseline score (HR = 1.113, 95% CI = 1.023 to 1.22, $p = .013$), history of mood disorders (HR = 0.372, 95% CI = 0.220 to 0.629, $p < .001$), and low self-directedness (HR = 0.63, 95% CI = 0.446 to 0.890, $p = .009$) were predictors of induced depression.

We explored a second proportional risks model of Cox with the same potential covariates, but instead of the TCI-R dimensions, we introduced the subscales of these dimensions in the model. We observed that in this case, the predictive variables were history of mood disorders (HR = 0.371, 95% CI = 0.217 to 0.634, $p < .001$) and the TCI-R subscales self-directedness enlightened second nature (HR = 2.939, 95% CI = 1.423 to 6.071, $p = .004$), harm avoidance fatigability (HR = 0.421, 95% CI = 0.237 to 0.749, $p = .01$), and novelty seeking disorderliness (HR = 0.449, 95% CI = 0.248 to 0.815, $p = .008$). In this model, the HADS-D baseline score was not significant.

DISCUSSION

This study examined whether personality traits, as indicated by Cloninger and colleagues' psychobiological

Table 3. Spearman's Correlations Between Mean HADS-D Scores and TCI-R Dimension 1 Scores at Baseline and During Treatment

TCI-R Dimension 1 Scores, Mean	HADS-D Scores, Mean									
	Baseline		4 wk*		12 wk*		24 wk*		48 wk*	
	ρ	<i>p</i>	ρ	<i>p</i>	ρ	<i>p</i>	ρ	<i>p</i>	ρ	<i>p</i>
Temperament										
Novelty seeking	0.007	.924	-0.041	.559	-0.061	.390	0.046	.542	0.032	.751
Harm avoidance	0.458	<.001	0.451	<.001	0.450	<.001	0.362	<.001	0.313	.002
Reward dependence	-0.241	.001	-0.241	.001	-0.295	<.001	-0.136	.070	-0.176	.084
Persistence	-0.066	.351	-0.076	.283	-0.022	.758	-0.047	.530	-0.117	.253
Character										
Self-directedness	-0.426	<.001	-0.340	<.001	-0.399	<.001	-0.301	<.001	-0.301	.003
Cooperativeness	-0.372	<.001	-0.328	<.001	-0.407	<.001	-0.303	<.001	-0.157	.123
Self-transcendence	0.116	.097	0.078	.269	0.092	.198	0.032	.669	-0.111	.278

*During treatment.

Abbreviations: HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression, TCI-R = Temperament and Character Inventory-Revised.

model,²⁴⁻²⁶ predicted induced depressive episodes across 48 weeks of treatment with PegIFN and RBV. Our results showed that patients infected with HCV with low self-directedness scores and history of mood disorders and subclinical depressive symptoms at baseline had higher probabilities of induced depression during 48 weeks of treatment with PegIFN and RBV. Moreover, high scores on the harm avoidance fatigability subscale and the novelty seeking disorderliness subscale and low scores on the self-directedness enlightened second nature subscale increased the risk of an induced depressive episode. The incidence of induced depression during the antiviral treatment in our cohort was 42%, which is similar to that reported by others.^{8,27}

A review of prospective studies conducted in depressive patients, even after remission of the depressive episodes, shows that patients with a depressive disorder have higher harm avoidance and lower self-directedness scores compared to the general population.^{20,21} In agreement with these findings, results of the self-directedness and harm avoidance fatigability subscale were also risk factors for PegIFN-induced and RBV-induced depression in our study.

On the other hand, preliminary prospective studies in HCV patients receiving treatment with IFN showed that personality traits such as neuroticism are risk factors for induced depression.^{17,19,30} The fact that harm avoidance is a dimension closely related to neuroticism²⁷ and to the serotonergic system supports our results.

Furthermore, it has been postulated that IFN causes an alteration in the serotonin network mediated by changes in tryptophan metabolism.³⁸⁻⁴² It seems that major depressive disorder and the neuroticism personality trait have overlapping genetic susceptibilities, especially regarding the serotonergic pathway.⁴³ For example, polymorphisms in the serotonin transporter gene (5HTTLPR) have been reported to be associated with neuroticism and depression.⁴⁴ Moreover, a recent positron emission tomography study shows that subjects with higher thalamic 5-HT

binding are more likely to express higher levels of neuroticism and depressive feelings.⁴⁵

Harm avoidance scores have been reported to be predictive of morning hypercortisolemia in depressed subjects. Also, correlations between platelet serotonergic markers (5-HT_{2a} receptors) and harm avoidance in depressed patients have been obtained.⁴⁶ It may be argued that people who score high in harm avoidance would be more vulnerable to depression and, on the other hand, that antiviral treatment can induce changes in the serotonergic pathway favoring depression.

Concerning the self-directedness dimension, patients who were immature, with low self-esteem, who blamed other people and external circumstances for what was happening to them had a higher probability of having depressive-induced syndrome during the 48 weeks of PegIFN and RBV treatment (69.3%) than those who scored high on self-directedness (37.2%). Low self-directedness has been associated with personality disorders,^{47,48} lifetime psychiatric disorder, and suicide attempts.⁴⁹ Some studies suggest that cognitive-behavioral therapy could ameliorate harm avoidance and self-directedness in patients with bulimia nervosa after 1-year follow-up in 12 sessions during 8 weeks.⁵⁰ From here on, it might be useful to increase the self-directedness score in those patients who score low to prevent depressive episodes during treatment as Farber et al.⁵¹ have proposed for IFN-induced panic disorder.

With regard to the TCI-R subscales, self-directedness enlightened second nature was the strongest predictor of IFN-induced depression. Patients with low scores on this scale manifest habits of inconsistency, and it is harder for them to accomplish worthwhile goals. In our cohort, the probability of having an induced depression was 70.7% in the subgroup of patients with low scores and 34.4% for those with high scores. An increase in the score of this subscale has been observed in patients with major depressive disorder related to an improvement of depressive symptoms after 1-year follow-up.⁵²

Castelvi et al.

Table 4. Probability of Having Induced Depression at 48 Weeks of Antiviral Treatment: Baseline Variables

Baseline Variables	Probability of Having Depression at 48 Weeks of Treatment	95% CI	p*
Age, y			.682
< 36	0.379	0.192 to 0.522	
36-54	0.532	0.397 to 0.657	
≥ 55	0.435	0.241 to 0.580	
Sex			.715
Male	0.452	0.326 to 0.539	
Female	0.575	0.378 to 0.709	
Immigrant			.581
Yes	0.537	0.261 to 0.697	
No	0.474	0.364 to 0.564	
Education level			.002
Primary	0.634	0.473 to 0.747	
Secondary	0.364	0.210 to 0.491	
Higher	0.406	0.144 to 0.588	
Employment status			.595
Employed/housewife	0.480	0.362 to 0.577	
Unemployed/retired	0.522	0.322 to 0.663	
HCV genotype			.366
1	0.483	0.357 to 0.584	
2	0.273	0.004 to 0.469	
3	0.409	0.244 to 0.538	
4	0.708	0.227 to 0.890	
HIV coinfection			.064
Yes	0.425	0.314 to 0.519	
No	0.624	0.423 to 0.755	
Previous interferon treatment			.991
Naive	0.456	0.350 to 0.545	
Retreated	0.548	0.278 to 0.716	
HADS depression score			.001
< 8	0.459	0.356 to 0.546	
≥ 8	0.786	0.416 to 0.921	
HADS anxiety score			.004
< 8	0.447	0.333 to 0.541	
≥ 8	0.612	0.419 to 0.741	
History of psychiatric disorders			.003
Yes	0.605	0.477 to 0.702	
No	0.301	0.126 to 0.441	
History of mood disorders			< .001
Yes	0.743	0.563 to 0.848	
No	0.331	0.200 to 0.441	
History of substance abuse/dependence disorders			.067
Yes	0.607	0.446 to 0.722	
No	0.443	0.299 to 0.557	
Familial psychiatric history			.840
Yes	0.470	0.289 to 0.604	
No	0.481	0.359 to 0.580	
TCI-R dimensions ^b			
Novelty seeking			.753
Low	0.474	0.239 to 0.637	
Medium	0.429	0.300 to 0.534	
High	0.578	0.367 to 0.719	
Harm avoidance			< .001
Low	0.319	0.104 to 0.483	
Medium	0.351	0.203 to 0.471	
High	0.698	0.526 to 0.808	
Reward dependence			.167
Low	0.580	0.380 to 0.716	
Medium	0.395	0.263 to 0.503	
High	0.570	0.304 to 0.735	

(continued)

Table 4 (continued). Probability of Having Induced Depression at 48 Weeks of Antiviral Treatment: Baseline Variables

Baseline Variables	Probability of Having Depression at 48 Weeks of Treatment	95% CI	p*
TCI-R dimensions ^a			
Persistence			.429
Low	0.350	0.209 to 0.466	
Medium	0.505	0.348 to 0.625	
High	0.573	0.366 to 0.712	
Self-directedness			< .001
Low	0.693	0.526 to 0.802	
Medium	0.384	0.220 to 0.514	
High	0.372	0.169 to 0.526	
Cooperativeness			.001
Low	0.643	0.475 to 0.757	
Medium	0.421	0.265 to 0.544	
High	0.414	0.191 to 0.576	
Self-transcendence			.007
Low	0.291	0.107 to 0.437	
Medium	0.525	0.322 to 0.668	
High	0.592	0.433 to 0.706	

*The significant level of the log-rank test between their respective survival curve.

^bLow = < 45, medium = 45-55, and high = > 55.

Abbreviations: HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, HCV = hepatitis C virus, HIV = human immunodeficiency virus, TCI-R = Temperament and Character Inventory-Revised.

Other predictive subscales were harm avoidance fatigability and novelty seeking disorderliness. Fatigability is a frequent symptom among patients with decreasing serotonin availability (such as depression), and it relates to the cytochrome P450 2D6 enzyme that modulates the serotonin and dopamine metabolism.⁵³ Patients who score high on fatigability appear to be asthenic and to have less energy than most people; they need extra rest periods because they get tired very easily. Typically these people recover more slowly than most people from minor illness or stress.

Fatigability is a very prevalent symptom in patients infected by HCV,⁵⁴ and it is the symptom that most affects quality of life.⁵⁵ Recent neuroimaging data suggest that IFN- α as well as other cytokines of the innate immune response may target ganglia nuclei and contribute to fatigue-related symptoms in medically ill patients.⁵⁶ This relationship between depressive symptomatology and fatigability in HCV patients is not related to the hepatic disease, other comorbid diseases, or a previous treatment with IFN.⁵⁷ Among the general population, fatigability, impulsiveness, and sentimentalism are the subscales that best predict depression after 4 years' follow-up.²¹ In our sample, the probability to have an induced depression in patients who scored high on fatigability was 78.9% vs. 26.0% among those who scored low.

Finally, patients with high novelty seeking disorderliness tend to be quick tempered and disorderly. The novelty seeking dimension has been related to substance and

©2009 Physicians Postgraduate Press, Inc. For review only; not for distribution For review only; not for distribution

Personality and Interferon-Induced Depression

Table 5. Probability of Having Induced Depression at 48 Weeks of Antiviral Treatment: TCI-R Subscales*

TCI-R Subscales	Probability of Having Depression at 48 Weeks of Treatment	95% CI	p
Novelty seeking			
Exploratory excitability			.140
Low	0.575	0.388 to 0.705	
Normal	0.414	0.266 to 0.551	
High	0.524	0.301 to 0.676	
Impulsiveness			.022
Low	0.344	0.150 to 0.493	
Normal	0.496	0.350 to 0.609	
High	0.626	0.402 to 0.767	
Extravagance			.213
Low	0.543	0.340 to 0.683	
Normal	0.406	0.260 to 0.524	
High	0.547	0.343 to 0.688	
Disorderliness			.053
Low	0.490	0.300 to 0.628	
Normal	0.408	0.238 to 0.540	
High	0.577	0.343 to 0.688	
Harm avoidance			
Anticipatory worry			.001
Low	0.291	0.102 to 0.440	
Normal	0.451	0.288 to 0.576	
High	0.657	0.476 to 0.776	
Fear of uncertainty			.546
Low	0.451	0.239 to 0.604	
Normal	0.468	0.300 to 0.595	
High	0.518	0.327 to 0.688	
Shyness			.124
Low	0.450	0.230 to 0.607	
Normal	0.393	0.268 to 0.496	
High	0.635	0.430 to 0.766	
Fatigability			<.001
Low	0.273	0.091 to 0.418	
Normal	0.351	0.178 to 0.487	
High	0.663	0.505 to 0.771	
Reward dependence			
Sentimentality			.898
Low	0.518	0.293 to 0.672	
Normal	0.432	0.292 to 0.545	
High	0.552	0.342 to 0.694	
Openness to warm communication			.224
Low	0.546	0.362 to 0.677	
Normal	0.361	0.220 to 0.478	
High	0.588	0.366 to 0.732	
Attachment			.649
Low	0.504	0.317 to 0.640	
Normal	0.490	0.326 to 0.614	
High	0.461	0.265 to 0.605	
Dependence			.019
Low	0.574	0.416 to 0.689	
Normal	0.456	0.281 to 0.588	
High	0.408	0.191 to 0.566	
Persistence			
Eagerness to effort			.414
Low	0.421	0.262 to 0.546	
Normal	0.427	0.257 to 0.558	
High	0.590	0.400 to 0.720	
Work hardened			.106
Low	0.546	0.387 to 0.665	
Normal	0.405	0.245 to 0.531	
High	0.494	0.291 to 0.598	
Ambitious			.595
Low	0.370	0.263 to 0.683	
Normal	0.560	0.328 to 0.682	
High	0.466	0.291 to 0.598	

(continued)

Table 5 (continued). Probability of Having Induced Depression at 48 Weeks of Antiviral Treatment: TCI-R Subscales*

TCI-R Subscales	Probability of Having Depression at 48 Weeks of Treatment	95% CI	p
Persistence			
Perfectionist			.268
Low	0.551	0.363 to 0.683	
Normal	0.503	0.328 to 0.633	
High	0.396	0.201 to 0.528	
Self-directedness			.003
Responsibility			.003
Low	0.615	0.440 to 0.736	
Normal	0.460	0.266 to 0.602	
High	0.392	0.213 to 0.515	
Purposefulness			.007
Low	0.640	0.455 to 0.762	
Normal	0.392	0.241 to 0.513	
High	0.448	0.257 to 0.590	
Resourcefulness			.034
Low	0.593	0.414 to 0.717	
Normal	0.431	0.260 to 0.563	
High	0.433	0.246 to 0.574	
Self-acceptance			.187
Low	0.562	0.396 to 0.683	
Normal	0.420	0.271 to 0.538	
High	0.506	0.257 to 0.671	
Enlightened second nature			<.001
Low	0.712	0.550 to 0.816	
Normal	0.390	0.237 to 0.513	
High	0.351	0.146 to 0.507	
Cooperativeness			
Social acceptance			.001
Low	0.658	0.484 to 0.774	
Normal	0.365	0.227 to 0.478	
High	0.446	0.222 to 0.605	
Empathy			.147
Low	0.557	0.364 to 0.692	
Normal	0.409	0.273 to 0.519	
High	0.582	0.316 to 0.745	
Helpfulness			.016
Low	0.600	0.426 to 0.721	
Normal	0.458	0.297 to 0.582	
High	0.392	0.178 to 0.550	
Compassion			.003
Low	0.673	0.474 to 0.801	
Normal	0.421	0.287 to 0.530	
High	0.377	0.199 to 0.516	
Pure-hearted consciousness			.023
Low	0.611	0.404 to 0.746	
Normal	0.483	0.310 to 0.612	
High	0.404	0.402 to 0.695	
Self-transcendence			.225
Self-forgetful			.225
Low	0.388	0.221 to 0.519	
Normal	0.498	0.285 to 0.647	
High	0.573	0.402 to 0.695	
Transpersonal identification			.152
Low	0.423	0.213 to 0.577	
Normal	0.476	0.296 to 0.610	
High	0.550	0.389 to 0.669	
Spiritual acceptance			.012
Low	0.374	0.142 to 0.544	
Normal	0.440	0.264 to 0.574	
High	0.606	0.453 to 0.717	

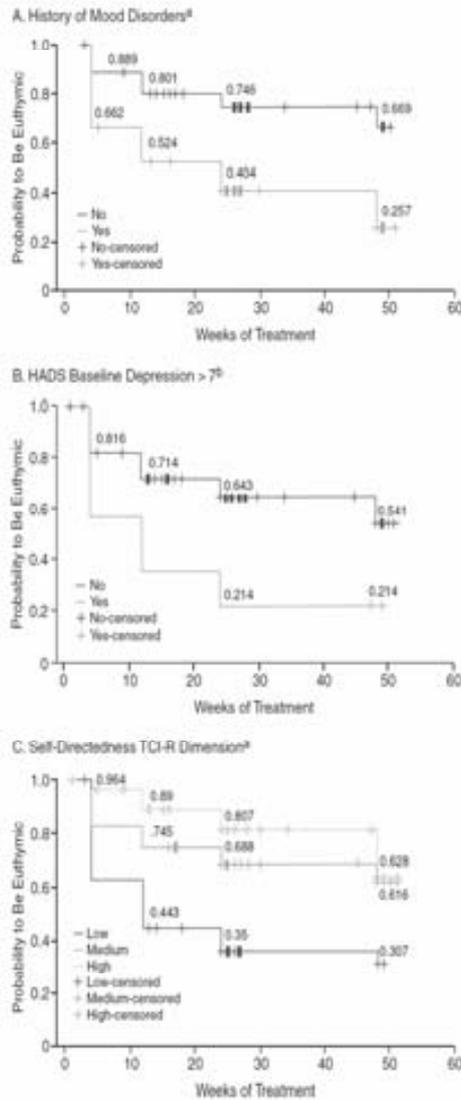
*Low = < 45, medium = 45-55, and high = > 55.

Abbreviation: TCI-R = Temperament and Character Inventory-Revised.

©2009 Physicians Postgraduate Press, Inc. For review only; not for distribution

Castelvi et al.

Figure 3. Survival Graphics With Significant Variables

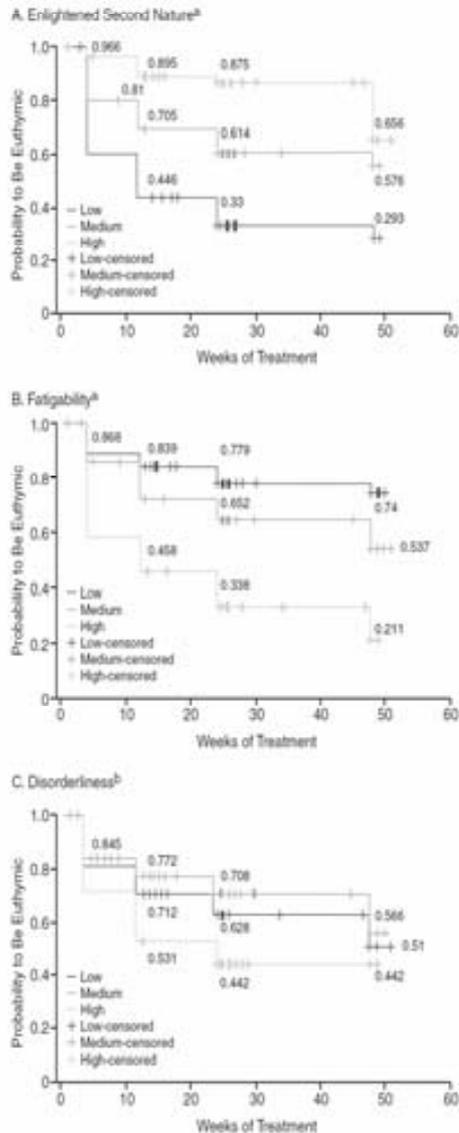


^aLog rank < .001.
^bLog rank = .001.
 Abbreviations: HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale, TCI-R = Temperament Character Inventory-Revised.

alcohol abuse,⁵³ attention-deficit/hyperactivity disorder,⁵⁴ impulse control disorders,⁶⁰ and cluster B personality disorders.⁶¹ Moreover, 61.5% of our patients had a lifetime prevalence of substance use disorder.

Personality profiles of patients with induced depression were similar to those of patients with depression at baseline. They had less history of previous affective disorder or current methadone treatment. However, the results of the personality profile of depressed patients at

Figure 4. Survival Graphics With Significant Variables: TCI-R Subscales



^aLog rank < .001.
^bLog rank = .049.
 Abbreviation: TCI-R = Temperament Character Inventory-Revised.

baseline compared to those of the euthymic patients confirmed the association with a high score on the harm avoidance dimension and a low score on the self-directedness dimension.^{20,21}

Patients with HCV and depression before starting the PegIFN and RBV treatment had a high level of both anxiety and depression and were under current psychiatric

©2009 Physicians Postgraduate Press, Inc. For review only; not for distribution. For review only; not for distribution

treatment. On the other hand, the depressive levels at baseline were a predictive factor, but disappeared in the multivariate analysis. This could be because we eliminated in the analysis patients with depressive syndrome at baseline. Different from other studies of depression induced by interferon,^{9-12,14,15} the history of mood disorders was a very relevant predictive variable. This finding could be explained by methodological differences, because some studies did not use a semistructured interview to diagnose past psychiatric disorders in Axis I.

The study has some limitations. Our main limitation is not having a control group; therefore, we cannot exclude that the incidence of depression was due to factors other than the treatment with PegIFN and RBV, for example, having a concomitant personality disorder.^{43,44,61} We did not confirm the presence of a personality disorder from a categorical point of view with an Axis II structured interview.

In conclusion, personality traits related to lack of resources and cleverness to cope with a high number of adverse effects and impairment in quality of life during 48 weeks of PegIFN and RBV treatment were important predictors of induced depression. These personality traits together with history of mood disorders and depressive symptoms at baseline define a group of euthymic HCV patients with more probability to suffer from depression during combined treatment with PegIFN and RBV.

REFERENCES

- Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562
- Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999 Dec;107(6B):2S-9S
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52
- Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005;9:383-398
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Management of Hepatitis C: 2002 June 10-12, 2002. *HIV Clin Trials* 2003;4:55-75
- Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2007;13:2461-2466
- Dun AA, Martin LM, Crone C, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:491-498
- Martín-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, 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;27:257-265
- Dieperink E, Ho SB, Thuras P, et al. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2003;44:104-112
- Fontana RJ, Schwartz SM, Gebremariam A, et al. Emotional distress during interferon-alpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2002;43:378-385
- Häuser P, Khoshla J, Aurora H, 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;7:942-947
- Miyaoaka H, Otsubo T, Kamijima K, et al. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry* 1999 Jul;156(7):1120
- Gohier B, Goeb JL, Ramou-Dubas K, et al. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:115-118
- Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, et al. 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;25:34-38
- Koskinen J, Merkonraki P, Manesis E, et al. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Dis* 2002;20:284-288
- McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as mediators of psychiatric morbidity: an investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet* 1987;2:1175-1178
- Otsubo T, Miyaoaka H, Kamijima K, et al. Depression during interferon therapy in chronic hepatitis C patients: a prospective study. *Seishin Shinkagaku Zasshi* 1997;99:101-127
- Malyuszczak K, Ingjot M, Pawlowski T, et al. Depressive symptoms during treatment with interferon alpha for HCV infection: preliminary report. *Psychiatr Pol* 2006;40:799-808
- Lotrich FE, Rabinovitz M, Gironda P, et al. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res* 2007;63:131-135
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. Can personality assessment predict future depression? a twelve-month follow-up of 671 subjects. *J Affect Disord* 2006 May;92(1):35-44
- Elvainio M, Kivimäki M, Penttonen S, et al. Temperament and depressive symptoms: a population-based longitudinal study on Cloninger's psychobiological temperament model. *J Affect Disord* 2004;83:227-232
- Vinberg M, Mortensen EL, Kyvik KO, et al. Personality traits in unaffected twins discordant for affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:442-450
- Faraus AH, Neale MC, Aggen SH, et al. A longitudinal study of personality and major depression in a population-based sample of male twins. *Psychol Med* 2007;37:1163-1172
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-990
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The Tridimensional Personality Questionnaire: US normative data. *Psychol Rep* 1991 Dec;69:1047-1057
- Cloninger CR, Svrakic DM. Integrative psychobiological approach to psychiatric assessment and treatment. *Psychiatry* 1997;60:120-141
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID; Clinical Version Users Guide). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1996
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA* 1999 Nov;282(18):1737-1744
- Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370
- Díez-Quevedo C, Rangel T, Sánchez-Planell L, et al. Validation and utility of the Patient Health Questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosom Med* 2008;63:679-686
- Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, et al. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003 Jul-Aug;25(4):277-283
- Ando J, Suzuki A, Yamagata S, et al. Genetics and environmental structure of Cloninger's temperament and character dimensions. *J Personal Disord* 2004;18:379-393
- Gutierrez-Zotes JA, Bayon C, Montserrat C, et al. Temperament and Character Inventory Revised (TCI-R). Standardization and normative data in a general population sample. *Actas Esp Psiquiatr* 2004 Jan-Feb;32(1):8-15
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994
- Raison CL, Demetreschili M, Capuron L, et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19:105-123
- Sakamoto H, Inoue K, Shimada M, et al. Depression during interferon therapy in renal cell cancer patients: comparison with chronic hepatitis C patients. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2000;91:611-617

Castelvi et al.

37. Engström C, Brändström S, Sigvardsson S, et al. Bipolar disorder, 2: personality and age of onset. *Bipolar Disord* 2003;5:340-348
38. Bonaccorso S, Marino V, Bondi M, et al. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002;72:237-241
39. Capuron L, Ravault A, Neveu PJ, et al. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry* 2002;7:468-473
40. Goehoe PA, Powell EE, Purdie DM, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and neuropsychiatric symptoms during interferon alpha treatment for chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2004;45:49-57
41. Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:11-17
42. Wichers MC, Koenig G, Koek GH, et al. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res* 2007;62:207-214
43. Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006;60:84-92
44. Munafò MR, Clark TG, Roberts KH, et al. Neuroticism mediates the association of the serotonin transporter gene with lifetime major depression. *Neuropsychobiology* 2006;53:1-8
45. Takano A, Arakawa R, Hayashi M, et al. Relationship between neuroticism personality trait and serotonin transporter binding. *Biol Psychiatry* 2007;62:588-592
46. Pelissolo A, Corballe E. Personality factors in depressive disorders: contribution of the psychobiologic model developed by Cloninger. *Encephale* 2002;28:363-373
47. Pakrup R. Dimensional personality profiles of borderline personality disorder in comparison with other personality disorders and healthy controls. *J Personal Disord* 2002;16:135-147
48. Casey JE, Joyce PR. Personality disorder and the Temperament and Character Inventory in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:302-308
49. Rothermundt HB, Stepan A, Kapfhammer HP. Soluble interleukin 2 receptor levels, temperament and character in formerly depressed suicide attempters compared with normal controls. *Suicide Life Threat Behav* 2006;36:455-466
50. Anderson CB, Joyce PR, Carter FA, et al. The effect of cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa on temperament and character as measured by the temperament and character inventory. *Compr Psychiatry* 2002;43:182-188
51. Farber GA, Levin T, White CA. A cognitive therapy conceptualization of panic disorder exacerbated by interferon treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:329-337
52. Corballe E, Dunet C, Pelissolo A, et al. Early and delayed personality changes associated with depression recovery? a one-year follow-up study. *Psychiatry Res* 2002 Jun;109(1):17-25
53. Roberts RL, Luty SE, Mulder RT, et al. Association between cytochrome P450 2D6 genotype and harm avoidance. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004 May;127B(1):90-93
54. Poyrand T, Caocub P, Rätzin V, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:295-303
55. Kallman J, O'neil MM, Larive B, et al. Fatigue and Health-Related Quality of Life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2007;52:2531-2539
56. Capuron L, Pagnoni G, Demetradivili M, et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2384-2392
57. Dwight MM, Kowdley KV, Rasso JE, et al. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000;49:311-317
58. Cloninger CR, Sigvardsson S, Przybeck TR, et al. Personality antecedents of alcoholism in a national area probability sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245(4-5):239-244
59. Anckarsäter H, Ståhlberg O, Larson T, et al. The impact of ADHD and autism spectrum disorders on temperament, character, and personality development. *Am J Psychiatry* 2006;163:1239-1244
60. Janiri L, Martinotti G, Dario T, et al. The Gamblers' Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile. *Subst Use Misuse* 2007;42:975-984
61. Fossati A, Barrat ES, Borroni S, et al. Impulsivity, aggressiveness, and DSM-IV personality disorders. *Psychiatry Res* 2007;149:157-167

©2009 Physicians Postgraduate Press, Inc. For review only; not for distribution For review only; not for distribution

DISCUSIÓN

5.1. Resultados más relevantes del análisis de los datos de la investigación

Los resultados de esta investigación nos han permitido conocer la incidencia de depresión y ansiedad inducida por el tratamiento con PegIFN y RBV en pacientes diagnosticados de HCC. En la primera cohorte de pacientes infectados por VHC sin coinfección por el VIH, la incidencia de depresión y/o ansiedad inducida durante las 24 semanas de tratamiento antiviral fue del 36%. Las variables independientes que mejor predecían la aparición de estos trastornos fueron el hecho de ser *inmigrante*, tener sólo *estudios primarios* y presentar *puntuaciones elevadas de la sintomatología depresiva basal* (mayores puntuaciones en el HADS). La aparición de depresión y/o ansiedad durante el tratamiento influyó en una menor adherencia del paciente al mismo. Sin embargo, solo un 1% de los pacientes incluidos abandonaron el tratamiento debido a la aparición de patología psiquiátrica inducida, con lo que la tasa de RVS no se vio afectada.

En la segunda cohorte de pacientes con HCC, con y sin coinfección por el VIH, la incidencia de depresión inducida a las 48 semanas fue del 42% de la muestra. Las variables independientes que mejor predecían la depresión inducida durante el tratamiento fueron presentar una *puntuación elevada de la sintomatología depresiva basal*, los *antecedentes del estado de ánimo* y presentar los siguientes *rasgos de personalidad*: “baja autodirección”, “malos hábitos”, “fatigabilidad” y “desorden”. Por otro lado, los pacientes con depresión primaria (previa al inicio del tratamiento con PegIFN y RBV) respecto a los pacientes con depresión inducida a lo largo de las 48 semanas de tratamiento, se diferenciaban en que los primeros tenían más *antecedentes del estado de ánimo*, realizaban con mayor frecuencia *tratamiento con metadona y antidepressivos* y presentaban *puntuaciones más elevadas de la sintomatología depresiva y ansiosa basal*. Finalmente, no se observaron diferencias en las variables de personalidad entre ambos grupos de pacientes con depresión (primaria versus inducida).

5.2. Nuevas aportaciones de la presente investigación

Desde el punto de vista metodológico la presente investigación estudia la incidencia y los factores de riesgo de depresión/ansiedad inducida por PegIFN y RBV en dos de las mayores cohortes de pacientes con VHC (n= 176; n= 204) publicadas hasta el momento (ver tabla 2). Únicamente existen dos estudios previos con un número similar de pacientes (Carta y cols., 2007; Evon y cols., 2008). Por otra parte, los dos estudios que se presentan cumplen los criterios establecidos en la revisión sistemática de Schafer, Wittchen y cols. (2007) que idealmente deberían cumplir los estudios sobre la psicopatología inducida por IFN. Ningún trabajo anterior ha tenido en cuenta la inclusión de tantas variables basales para intentar predecir los trastornos psiquiátricos inducidos durante el tratamiento, incluyendo especialmente el análisis de los rasgos de personalidad (ver tabla 2). Hasta donde llega nuestro conocimiento sobre el tema, en nuestro segundo trabajo es la primera vez que se han investigado las variables dimensionales de temperamento y carácter de Cloninger como variables de riesgo de depresión inducida por fármacos y, en concreto, por PegIFN y RBV.

El primer trabajo de esta tesis tenía como uno de sus objetivos el análisis del impacto de la depresión/ansiedad inducidas en la adherencia al tratamiento por PegIFN y RBV en pacientes con HCC. Los resultados de este estudio demuestran por primera vez que, utilizando los criterios internacionales de McHutchison y cols. (80% de la dosis total de las dos medicaciones, en el 80% del tiempo establecido) para definir la adherencia al tratamiento con PegIFN y RBV, la presencia de depresión/ansiedad inducida por el tratamiento antiviral empeora la adherencia al tratamiento. Respecto a la utilización de análisis de supervivencia para estudiar los factores de riesgo basales, con evaluaciones repetidas a lo largo del tratamiento, la mayoría de los estudios revisados no utilizaron dicha metodología a pesar de ser la más adecuada. Solo ha habido un estudio previo prospectivo (Pariante y cols., 1999) que empleó este tipo de análisis para valorar

los antecedentes del estado de ánimo en relación con la aparición de depresión inducida durante el tratamiento y un estudio retrospectivo sobre factores de riesgo de depresión/ansiedad/irritabilidad evaluados a través de la historia clínica a lo largo del tratamiento con PegIFN y RBV (Evon y cols., 2008). Recientemente, un estudio prospectivo de Lotrich, Ferrell, Rabinovitz y Pollock. (2009), utilizó este método estadístico para predecir episodios depresivos mayores inducidos por PegIFN durante sólo 12 semanas de seguimiento mediante la entrevista estructurada para la evaluación de trastornos psiquiátricos SCID-I.

Desde el punto de vista clínico, la presente tesis aporta datos no sólo sobre la incidencia y factores de riesgo de los trastornos psiquiátricos inducidos sino además sobre cómo la detección y el abordaje precoz de depresión/ansiedad y su tratamiento naturalístico con antidepresivos y benzodiazepinas permite, a pesar de la disminución de la adherencia al tratamiento, que la respuesta no se vea significativamente disminuida.

También confirma cómo algunos rasgos de personalidad influyen en la posterior aparición de depresión inducida por PegIFN y RBV, cumpliéndose nuestra hipótesis de que constituyen un importante factor de riesgo. Los pacientes que desarrollan depresión inducida durante el tratamiento con PegIFN y RBV tienen menos capacidad de afrontamiento y menos recursos psicológicos para poder sobrellevar los efectos adversos del tratamiento y la probable pérdida de HRQoL durante el mismo. Es decir, constituyen un subgrupo de pacientes que requerirán un mayor apoyo a lo largo del tratamiento antiviral. Por último, nos ha permitido comparar las características sociodemográficas, clínicas y los rasgos de personalidad diferenciales entre los que padecen depresión primaria o depresión inducida. Existen pocos trabajos que hayan estudiado las diferencias entre ambos cuadros depresivos (Navinés y cols., 2009). Los resultados de esta tesis señalan que los pacientes con depresión primaria presentan más *antecedentes de trastorno del estado de ánimo, se hallan con mayor frecuencia en*

tratamiento con metadona y antidepresivos y presentan puntuaciones más elevadas de la sintomatología depresiva y ansiosa basal, que los que sufren depresión inducida por PegIFN y RBV.

5.3. Posibles razones que justifican los hallazgos obtenidos en la investigación

5.3.1. Incidencia de patología inducida durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C

La incidencia de trastornos de depresión y/o ansiedad en la primera cohorte de pacientes fue del 36% mientras que en la segunda cohorte estudiada se observa una incidencia del 42%. La diferencia observada puede deberse al mayor período de seguimiento del segundo estudio (48 semanas) en relación a las 24 semanas del primero. Estos resultados concuerdan con la revisión sistemática realizada en la cual, la tasa de incidencia de depresión inducida por IFN, se sitúa entre el 10 y el 46% (Bonaccorso, Marino, Biondi y cols., 2002; Carta y cols., 2007; Castera y cols., 2002; Dell'Osso y cols., 2007; Evon y cols., 2008; Hauser y cols., 2002; Horikawa y cols., 2003; Kraus y cols., 2003; Lotrich y cols., 2007; Miyaoka y cols., 1999; Morasco y cols., 2007; Pariante y cols., 1999; Quarantini y cols., 2007; Robaeys y cols., 2007; Schäfer, Schmidt y cols., 2003; Wichers y cols., 2005; Wichers y cols., 2006; Wichers y cols., 2007) (Tabla 1). En los últimos estudios publicados, posteriores a nuestra recogida de datos, dichas tasas oscilan entre el 10% y el 45%, cifras muy similares a las obtenidas en nuestra investigación (Fontana y cols., 2008; Lotrich y cols., 2009; Majer y cols., 2008; Raison y cols., 2008)

5.3.2. Factores de riesgo de depresión/ansiedad inducida durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en los pacientes con hepatitis crónica C

Características sociodemográficas

En la investigación realizada destacan dos factores sociodemográficos que aparecen asociados a la depresión inducida. Uno de ellos es el antecedente de *ser inmigrante* y el otro tener sólo *estudios primarios*. Es conocido, que las personas *inmigrantes* pueden tener un mayor riesgo de depresión en el momento que llegan a otro país con una cultura y/o lengua completamente diferentes y que, además, pueden tener problemas económicos y laborales para sobrevivir (Kuo, Chong y Joseph, 2008). Los inmigrantes de nuestra muestra eran en su gran mayoría originarios de Pakistán y de otros países asiáticos cercanos (Departament d'estadística. Ajuntament de Barcelona, 2007). Ambas zonas, con idiomas muy diversos, con un bajo nivel socio-económico y con una muy alta prevalencia de enfermedades infecciosas.

Respecto al nivel de educación recibida como variable predictiva de depresión y/o ansiedad inducida, sólo existe un estudio que haya evaluado también esta variable en pacientes con VHC y con resultados negativos (Horikawa y cols., 2003). Sin embargo, diversos estudios sobre depresión primaria a nivel comunitario han señalado que un bajo nivel educativo, comporta un menor índice de remisión y una mayor persistencia del episodio depresivo al cabo de 9 meses (Fleck y cols., 2005) y 12 meses de seguimiento, respectivamente (Barkow y cols., 2003). Además, el nivel educacional se relaciona también con la posibilidad de presentar nuevos episodios de depresión o ansiedad al cabo de 12 meses de seguimiento (Van den Brink y cols., 2002).

Coinfección por el VIH

La segunda cohorte estudiada de pacientes con HCC incluía pacientes con y sin coinfección por el VIH. En los pacientes coinfectados se ha descrito una prevalencia de depresión entre el 20% y el 28% (Torriani y cols., 2004) con una incidencia de dicho trastorno entre el 9% y el 40% al año (Carrat y cols., 2004; Laguno y cols., 2004; Moreno y cols., 2004) aunque en el 60% de los casos ocurre en las primeras 12 semanas (Laguno y cols., 2004). En nuestro estudio, un 62,4% de los pacientes coinfectados por el VIH presentaron depresión a lo largo de 48 semanas de tratamiento *vs.* un 42,5% en los que no tenían coinfección por el VIH, porcentaje superior al descrito en los anteriores estudios. Sin embargo, en ninguno de ellos, se utilizaron entrevistas psiquiátricas estructuradas ni test autoadministrados para evaluar la depresión. Un factor de riesgo descrito en este subgrupo de pacientes es la toma concomitante de antirretrovirales, en especial efavirenz, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos. Esta medicación también está asociada con la inducción de depresión (Fumaz y cols., 2005) y se ha descrito que la incidencia de trastornos psiquiátricos, en especial de depresión, puede verse aumentada en los casos que reciben ambos tratamientos (23% *vs* 36%) (Quereda y cols., 2008).

Antecedentes personales

La revisión bibliográfica respecto a los antecedentes personales afectivos como factor de riesgo de depresión inducida por PegIFN y RBV muestra resultados contradictorios. Los estudios que se presentan en esta tesis confirman los resultados previos de Castera y cols. (2006) y Evon y cols. (2008), y están en desacuerdo con los resultados negativos obtenidos por Castera y cols. (2002), Hauser y cols. (2002), Mulder y cols. (2000) y Schäfer, Schmidt y cols. (2003). Estas discrepancias podrían ser debidas a diferencias de tipo metodológico, en algunos casos por el escaso poder

estadístico de algunas de las muestras estudiadas (Schafer, Schmidt y cols., 2003; Castera y cols., 2002; Hauser y cols., 2002; Mulder y cols., 2000) y en otros porque no emplean entrevistas semiestructuradas para el diagnóstico de los antecedentes psiquiátricos (Castera y cols., 2002; Hauser y cols., 2002; Mulder y cols., 2002; Schafer, Schmidt y cols., 2003). Un aspecto interesante de nuestro estudio es que los antecedentes del estado de ánimo parecen tener mayor capacidad predictiva que la sintomatología depresiva basal, si los incluimos en el análisis multivariante junto con las subescalas de la personalidad.

Sintomatología depresiva a nivel basal

Respecto a los factores de riesgo de sufrir algún tipo de los trastornos psiquiátricos analizados (depresión, ansiedad generalizada y pánico), se ha descrito que el presentar *puntuaciones elevadas de sintomatología depresiva basal* es la variable que mejor predice sufrir algún tipo de trastorno psiquiátrico, en especial, depresión inducida por IFN (Castera y cols., 2002; Castera y cols., 2006; Dell'Osso y cols., 2007; Hauser y cols., 2002; Lotrich y cols., 2007; Miyaoka y cols., 1999; Mulder y cols., 2000; Reichenberg y cols., 2005). Este hecho podría explicarse por dos hipótesis bien diferentes. En primer lugar las infecciones virales y las bacterianas podrían provocar una activación de la respuesta inflamatoria a través de la producción de citoquinas que, a su vez, alterarían el metabolismo serotoninérgico (Brown, 1996; Moroni, 1999), dando lugar a la sintomatología depresiva. En la segunda hipótesis, que no excluye la primera, esta sintomatología depresiva vendría explicada por la presencia de un trastorno adaptativo relacionado con el diagnóstico del VHC y el carácter crónico de la infección, sus posibles complicaciones e implicaciones psicosociales (Golden, Conroy, O'Dwyer, Golden y Hardouin, 2006). En estos pacientes, como en otros con patologías crónicas, es muy importante informar adecuadamente de la enfermedad, pronóstico y

tratamiento. Se ha visto que el nivel de información del paciente puede comportar una variabilidad del 23% en su percepción de la gravedad de su patología hepática (Constant, Castera, Quintard y cols., 2005).

Rasgos de la personalidad

En el segundo estudio se concluye que algunos *rasgos de la personalidad* pueden ser un factor de riesgo de depresión inducida durante el tratamiento con PegIFN y RBV. Estos rasgos de personalidad serían la dimensión de carácter: baja “autodirección”, su subescala “malos hábitos” y las subescalas de temperamento: “fatigabilidad” y “desorden” según el TCI-R de Cloninger.

Los pacientes con una puntuación baja o muy baja en la dimensión de carácter “autodirección” se definen como personas inmaduras, con sentimientos de inferioridad, baja autoestima, culpan a los demás de sus problemas, tienen dudas sobre su identidad, son reactivos y disponen de pocos recursos para afrontar sus problemas. Los factores caracteriales son los que definen la presencia de trastorno de personalidad, están asociados a prevalencia de trastornos psiquiátricos durante la vida (Cloninger y cols., 1993) y a conductas suicidas (Rothenhäusler, Stepan y Kapfhammer, 2006). La “autodirección”, es la única dimensión del cuestionario TCI de Cloninger que se asocia a todos los clústers de diagnóstico de trastorno de personalidad (Mulder, Joyce, Sullivan, Bulik y Carter, 1999). En nuestro estudio, los pacientes con baja “autodirección” tendrán más probabilidad de sufrir un episodio depresivo durante las 48 semanas del tratamiento con PegIFN y RBV (61,8%) en comparación al grupo de pacientes con “autodirección” elevada (22,4%). Estos resultados concuerdan con estudios previos (Cloninger y cols., 2006; Matsudaira y Kitamura, 2006; Smith, Duffy, Stewart, Muir y Blackwood, 2005) y han sido confirmados por estudios posteriores al nuestro (Conrad, Wegener, Imbierowicz, Liedtke y Geiser, 2009; Halvorsen y cols.,

2009) sobre predicción de depresión primaria y sintomatología depresiva. Así mismo, un estudio reciente y posterior al que presentamos confirma que la baja “autodirección” predice una evolución desfavorable y un mantenimiento de los síntomas depresivos a los 4 años de seguimiento (Farmer y Seeley, 2009). Por otro lado, se ha descrito que una “baja autodirección” se asocia al polimorfismo 5HTTLPR del gen transportador de la 5-HT (Gonda y cols., 2009).

Dentro de la dimensión “autodirección”, la subescala que mejor predice la depresión inducida es la de “hábitos congruentes vs. malos hábitos”. Los hábitos que tienen estas personas constituyen más un obstáculo que una ventaja a la hora de conseguir sus metas. No existen estudios previos sobre su capacidad predictiva en la depresión inducida, aunque sí los hay en población general (Cloninger y cols., 2006; Engstrom y cols., 2004a, 2004b; Hansenne y cols., 1999; Pelissolo y Corruble, 2002). Un aumento en la puntuación de “hábitos congruentes vs. malos hábitos” se ha asociado a una mejoría de los síntomas depresivos al cabo de un año (Corruble, Duret, Pelissolo, Falissard y Guelfi, 2002).

En relación a los rasgos de temperamento, han sido dos subescalas, una de la dimensión “evitación del daño”: “fatigabilidad” y otra de la dimensión “búsqueda de novedad”: “desorden”, las que han resultado predictivas de depresión inducida durante el tratamiento antiviral. Los pacientes con puntuaciones altas en “fatigabilidad”, se definirían como personas menos enérgicas y confiadas que la mayoría de la gente, con mayor tendencia al cansancio, que se recuperan más despacio de las tensiones y a las que les cansan las situaciones nuevas antes que al resto de la gente. El 66,3% de los pacientes con alta “fatigabilidad” presentaron depresión inducida durante las 48 semanas de tratamiento con PegIFN y RBV frente al 27,3% de los pacientes con baja. La alta “fatigabilidad” es un rasgo de temperamento que se asocia a una disminución en la disponibilidad de 5-HT y que correlaciona con la enzima CYP2D6, que modula el

metabolismo de la 5-HT y la dopamina (Roberts y cols., 2004). La fatiga es un síntoma muy prevalente en pacientes infectados con el VHC. En un estudio sobre 1614 pacientes infectados por el VHC, un 71% mostraban fatiga vs. un 25% de los controles (Poynard y cols., 2002), siendo la fatiga el factor que alteraba más su HRQoL (Kallman y cols., 2007). También, se ha encontrado una elevada correlación entre la presencia de sintomatología depresiva y la severidad de la fatiga, no ocurriendo lo mismo con la severidad de la enfermedad hepática u otras comorbilidades (Dwight y cols., 2000). Estos datos apoyan la hipótesis de una posible relación entre las variables: depresión, fatiga e infección por el VHC. Además se ha descrito una asociación entre el polimorfismo del gen IL-6 y un menor riesgo de sintomatología depresiva durante el tratamiento con IFN, confirmando el rol de la respuesta inflamatoria en la fisiopatología de la depresión inducida por IFN (Bull y cols., 2008). En la población general, la “fatigabilidad”, “impulsividad” y “sentimentalismo” son subescalas de temperamento que predicen la presencia de depresión al cabo de 4 años (Elovainio y cols., 2004).

La subescala “desorden”, se incluye dentro de la dimensión “búsqueda de novedades”, relacionada con la vía dopaminérgica (Cloninger y cols., 1993). Las personas con puntuaciones altas se definirían como personas desordenadas, que prefieren la ausencia de reglas, capaces de saltarse las normas y que saben mentir, se manejan bien en la ambigüedad, tienen una gran capacidad de improvisación, suelen perder el control y expresan la ira hacia fuera cuando no obtienen lo que desean. El 57,7% de los pacientes con alto “desorden” presentaron depresión inducida durante las 48 semanas de tratamiento con PegIFN y RBV frente al 49,0% de los pacientes con baja. La dimensión de “búsqueda de novedades” se ha relacionado con el abuso de sustancias y de alcohol (Cloninger, Sigvardsson, Przybeck y Svrakic, 1995), déficit de atención por hiperactividad (Anckarsäter y cols., 2006), trastornos del control de los impulsos (Janiri, Martinotti, Dario, Schifano y Bria, 2007) y trastornos de la

personalidad del clúster B (Mulder y cols., 1999; Svrakic, Whitehead, Przybeck y Cloninger, 1993). No hemos encontrado ningún estudio que describa el “desorden” como predictora de episodios depresivos, pero sí la “impulsividad”, también relacionada con el sistema dopaminérgico, que predice episodios depresivos a los 4 años (Elovainio y cols., 2004).

Por último, comentar que en contra de nuestra hipótesis inicial algunos rasgos de personalidad, como la dimensión “evitación del daño”, “cooperativismo” y “autotrascendencia” no fueron predictores de depresión inducida. La dimensión “evitación de daño” se ha descrito como factor de riesgo de depresión primaria en seguimientos a uno y cuatro años en población general (Cloninger y cols., 2006; Farmer y Seeley, 2009) y en población eutímica con antecedentes de episodios previos (Smith y cols., 2005), además de ser factor de riesgo de sintomatología depresiva (Conrad y cols., 2009). Datos preliminares apuntan a que las puntuaciones en el TCI de la dimensión “evitación del daño” podrían mejorar al cabo de seis meses de tratamiento con antidepresivos (Hruby, Nosalova, Ondrejka y Preiss, 2009). Se ha señalado que puntuaciones elevadas de “neuroticismo” del EPQ y del NEO-FFI, dimensión asociada a la “evitación de daño”, son un factor de riesgo de sufrir depresión inducida por IFN (Lotrich y cols., 2009; Otsubo y cols., 1997; Sakamoto y cols, 2000). En nuestro estudio no fue la dimensión “evitación del daño” si no una de sus subescalas “fatigabilidad” la que fue un factor de riesgo de depresión inducida durante el tratamiento. Por otro lado, se ha asociado la dimensión de “depresión” del MMPI como factor de riesgo de depresión inducida por IFN (Scalori y cols., 2000; Scalori y cols., 2005). Esta dimensión se podría correlacionar con las variables *antecedentes del estado de ánimo*, variable predictiva independiente significativa de nuestra muestra y otros estudios (Burkhart, Gynther y Fromuth, 1980; Markeviciute, Gostautas y Pilkauskiene, 2003), o con *puntuaciones elevadas de sintomatología depresiva basal*. Las otras dos

dimensiones del temperamento “cooperativismo” y la “autotrascendencia”, que también han sido sugeridas como predictoras de depresión primaria (Cloninger y cols., 2006), no mostraron relevancia como variables independientes de depresión inducida en nuestra muestra. Los pacientes con HCC que antes de iniciar el tratamiento antiviral fueron diagnosticados de depresión primaria, presentaban puntuaciones más elevadas de “evitación del daño”, “cooperativismo” y “autodirección” que los pacientes eutímicos a nivel basal.

5.3.3. Adherencia, respuesta virológica sostenida y patología psiquiátrica inducida durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C

En este trabajo, hemos podido comprobar que gracias a un abordaje multidisciplinar de soporte a los pacientes que realizan el tratamiento, la tasa de RVS no empeora significativamente a pesar de la aparición de un trastorno psiquiátrico, ya que, aunque estos pacientes tuvieron una peor adherencia al tratamiento (79% vs. 90%) en relación a los que no presentaron trastornos durante el tratamiento, sólo uno de ellos abandonó el tratamiento a causa de un trastorno depresivo mayor. Algunos estudios han intentado prevenir y disminuir estos efectos adversos mediante la administración profiláctica de fármacos ISRS. Diversos estudios randomizados, doble ciego y con placebo, confirman su efectividad (Gleason y cols., 2005; Morasco y cols, 2007; Raison y cols., 2007), y una reciente revisión señala que esta estrategia terapéutica es adecuada para la prevención de la depresión inducida por IFN (Sockalingam y Abbey, 2009) especialmente en los pacientes con *puntuaciones elevadas de la sintomatología depresiva basal*, variable altamente predictiva. Un reciente estudio prospectivo en el que ha participado nuestro grupo ha confirmado que la administración profiláctica de escitalopram a todos los pacientes que van a iniciar un tratamiento antivírico para la

HCC no ofrece ventajas (Diez-Quevedo y cols., 2009). Finalmente, se ha observado que una de las variables predictivas independientes basales de baja RVS es la presencia de depresión mayor en ese momento, además del diagnóstico de cirrosis con el genotipo 1 del VHC, niveles elevados del ARN del VHC y tener etnia afroamericana (Maru, Bruce, Basu y Altice, 2008).

5.3.4. Características diferenciales de la depresión primaria versus la inducida durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C

Existen pocos estudios que hayan investigado las características diferenciales entre la depresión primaria y la inducida por fármacos y en concreto con IFN. Un estudio reciente preliminar en pacientes con melanoma tratados con IFN-alfa-2b, encuentra una baja prevalencia de episodio depresivo inducido respecto a episodio depresivo adaptativo, pero de mayor gravedad y peor respuesta al tratamiento antidepressivo (Navinés y cols., 2009). En la investigación realizada, las variables asociadas a la depresión primaria respecto a la depresión inducida fueron *antecedentes del estado de ánimo, puntuaciones más elevadas de depresión y ansiedad y estar en tratamiento con metadona y antidepressivos*. No hubo diferencias respecto a los perfiles de personalidad entre ambas depresiones.

Los pacientes con HCC y depresión primaria antes de iniciar el tratamiento con PegIFN y RBV mostraban unas *puntuaciones más elevadas de depresión y ansiedad* y realizaban con mayor frecuencia tratamiento con psicofármacos. Los pacientes con depresión primaria mostraron una mayor prevalencia de *antecedentes de alteración del estado de ánimo* que los pacientes eutímicos a nivel basal que desarrollaron una depresión inducida durante el tratamiento. La prevalencia de antecedentes previos del estado de ánimo en la depresión primaria en el segundo estudio fue del 40%. En

estudios epidemiológicos se ha demostrado que el 50% de la población que presenta un episodio depresivo presenta un mayor riesgo de aparición de estos episodios (American Psychiatric Association, 2000). Respecto a la prevalencia de antecedentes depresivos en los pacientes VHC eutímicos a nivel basal que presentaban posteriormente durante el tratamiento con IFN depresión inducida, oscilaba entre el 30% al 62% (Castera y cols., 2006; Evon y cols., 2008; Hauser y cols., 2002), excepto en un estudio que no presentaba ningún caso de depresión inducida en esta submuestra de población (Castera y cols., 2002). En nuestra muestra, la prevalencia se sitúa en el 64,4%, porcentaje ligeramente superior a los anteriores estudios. Los pacientes con *antecedentes de trastornos del estado de ánimo* que no estaban realizando tratamiento antidepresivo mostraron peores tasas de RVS en aquellos sujetos con los genotipos 2 y 3 del VHC. Se aconseja un seguimiento más estricto de este subgrupo de pacientes antes y durante el tratamiento (Alvarez-Uria, Day, Nasir, Russell y Vilar, 2009).

Estar realizando tratamiento con metadona se asocia a depresión antes de empezar el tratamiento, lo que sugiere que estamos ante un subgrupo de pacientes con patología dual, susceptibles de un abordaje más riguroso y exhaustivo. El tratamiento con agonistas opiáceos ha demostrado ser efectivo en la reducción del consumo de opiáceos y en el contagio de nuevas infecciones (National Institutes of Health: effective medical treatment of opiate addiction, 1997). La idoneidad de realizar tratamiento frente a la HCC con IFN en estos pacientes ha sido siempre discutida debido al riesgo de posibles abandonos del tratamiento con IFN o por las posibles recaídas que pueden presentar estos enfermos al abuso de sustancias (Stein, Maksad y Clarke, 2001). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que este grupo de pacientes puede iniciar tratamiento con IFN para la curación del VHC, ya que si se muestran abstinentes como mínimo 24 semanas antes de empezar la medicación y siguen los programas de intervención adecuados, muestran tasas de abandono durante el tratamiento para el VHC

similares a las observadas en los controles (Backmund, Meyer, Von Zielonka y Eichenlaub, 2001; Mauss, Berger, Goelz, Jacob y Schmutz, 2004; Silvestre y Clements, 2007) y tasas de RVS del 88,2% en genotipos 2 y 3 (Ebner y cols., 2009). Por otra parte, se ha señalado que estos pacientes podrían constituir un subgrupo con mayor riesgo de empeorar sus síntomas depresivos al cabo de 24 semanas de terminar el tratamiento con IFN (Schmidt y cols., 2009).

5.4. Limitaciones y ventajas de la investigación

La investigación que presentamos tiene una serie de limitaciones que quisiéramos señalar. La limitación más importante de ambos estudios es que en ninguno de los dos disponemos de un grupo control, por lo que no podemos especificar realmente si los episodios depresivos durante el tratamiento con PegIFN y RBV son a causa de esta medicación o, por el contrario, por otras causas exógenas al tratamiento, como por ejemplo, los acontecimientos vitales experimentados por el paciente durante el tiempo de tratamiento (muerte familiar, pérdida trabajo, problemas económicos,...). La valoración psicopatológica durante el tratamiento con PegIFN y RBV ha estado limitada a las visitas de control médico del tratamiento (4, 12, 24 y 48 semanas), periodos de tiempo que en algunos casos han sido muy amplios y que no nos permiten conocer con exactitud lo que ocurre entre una y otra evaluación. En el primer estudio valoramos los pacientes sólo hasta las 24 semanas, sin analizar lo que sucede en los posteriores controles del tratamiento con PegIFN y RBV. Por último, no hemos evaluado la presencia de marcadores biológicos (ej: marcadores inflamatorios o genéticos) como variables de riesgo basales, que han demostrado ser significativamente predictoras de depresión inducida.

Las ventajas más importantes de la presente investigación son el tamaño de las cohortes estudiadas a lo largo del tratamiento antiviral y el diseño prospectivo de los

estudios. Además, todos los pacientes han sido evaluados a nivel basal mediante entrevista estructurada según criterios del DSM-IV y la detección de depresión/ansiedad inducida ha sido también confirmada mediante entrevista psiquiátrica en ambos estudios. En la segunda cohorte, los pacientes han sido evaluados respecto a sus rasgos de personalidad mediante el TCI-R de Cloninger a nivel basal, lo que ha permitido demostrar variables de riesgo basales escasamente estudiadas hasta el momento, como son los rasgos de personalidad, que ayudarán en el futuro a definir mejor el perfil de los pacientes con riesgo de patología psiquiátrica inducida antes de iniciar el tratamiento con PegIFN y RBV, además, utilizando un análisis estadístico de predicción adecuado a la metodología usada, mediante análisis de supervivencia, y poco utilizada por la literatura para estudiar la depresión inducida por IFN. Otra ventaja de la investigación ha sido la inclusión en los objetivos en el primer estudio de la relación entre la depresión/ansiedad inducida por PegIFN y RBV, la adherencia y la posibilidad de RVS de dicho tratamiento, utilizando por primera vez en un estudio de estas características los criterios internacionales del National Institutes of Health Consensus Development Conference Statements: management of hepatitis C (2002). Finalmente, otro aspecto importante de la investigación ha sido que nos ha permitido estudiar las características diferenciales de la depresión primaria en pacientes con HCC vs. la inducida por el PegIFN y RBV.

5.5. Implicaciones prácticas de los resultados de la investigación

Los resultados de este estudio tienen una serie de implicaciones prácticas para los pacientes infectados por el VHC que deben realizar un tratamiento con PegIFN y RBV, el cual puede inducir patología psiquiátrica en sujetos de riesgo.

En primer lugar, hemos identificado una serie de factores de riesgo, incluidos rasgos de personalidad, que nos permitirán detectar precozmente los sujetos de riesgo y

realizar medidas preventivas. Por otra parte, aunque se ha observado que la presencia de depresión/ansiedad inducida durante el tratamiento con PegIFN y RBV influye sobre la adherencia al tratamiento antiviral, la detección de depresión/ansiedad de forma temprana y su tratamiento específico, han permitido la obtención de una RVS similar a la de los pacientes que no presentan patología psiquiátrica inducida.

5.6. Nuevas líneas de investigación futura

Los resultados obtenidos en esta investigación nos permiten plantear en el futuro nuevos estudios en la misma línea de investigación.

En primer lugar deben estudiarse marcadores biológicos de depresión/ansiedad inducida durante el tratamiento antiviral como marcadores genéticos o marcadores de actividad inflamatoria, así como su relación con la adherencia al tratamiento con PegIFN y RBV y su eficacia. En segundo lugar, nos planteamos desarrollar un modelo predictivo de depresión inducida por el tratamiento con PegIFN y RBV, mediante la validación de un algoritmo para el cálculo de riesgo absoluto, que incluya diversas variables basales como las puntuaciones de la sintomatología depresiva basal del paciente, los antecedentes del estado de ánimo, y los rasgos caracteriales de “baja autodirección” y variables biológicas (genéticas y otras). Finalmente, debe establecerse un abordaje psicoterapéutico y/o farmacéutico de los pacientes con factores de riesgo de depresión y/o ansiedad inducida, con el objetivo de disminuir la incidencia de este tipo de episodios y mejorar su HRQoL.

CONCLUSIONES

1.- El tratamiento con PegIFN y RBV en los pacientes infectados por el VHC, provoca una alta incidencia de trastornos mentales de depresión y/o ansiedad.

1.a.- La aparición de estos trastornos psiquiátricos provoca una menor adherencia del paciente empeorando la respuesta virológica a las 24 semanas de terminar el tratamiento.

1.b- La detección precoz de estos trastornos psiquiátricos mediante un abordaje multidisciplinar, incide en que la RVS no se vea negativamente influida.

2.- Las variables que mejor predicen la aparición de trastorno de depresión y/o ansiedad inducida por el tratamiento con PegIFN y RBV, en pacientes monoinfectados VHC, son presentar *puntuaciones elevadas de la sintomatología depresiva basal*, ser *inmigrante* y tener sólo *estudios primarios*.

3.- Las variables que mejor predicen la aparición de trastorno depresivo inducido por el tratamiento, en pacientes monoinfectados VHC y coinfectados VHC/VIH, son los *antecedentes del estado de ánimo*, las *puntuaciones elevadas de la sintomatología depresiva basal* y los *rasgos de la personalidad* de “autodirección” según el TCI-R de Cloninger.

4.- La variable *puntuaciones elevadas de la sintomatología depresiva basal* desaparece del modelo multivariante cuando se introducen como variables independientes las subescalas de personalidad del TCI-R de Cloninger, manteniéndose como variables predictivas de depresión inducida a las 48 semanas de tratamiento con PegIFN y RBV los *antecedentes del estado de ánimo* y los *rasgos de la personalidad*: “desorden”, “malos hábitos” y “fatigabilidad”.

5.- Los pacientes que están deprimidos a nivel basal vs. los que desarrollan depresión inducida durante el tratamiento presentan con mayor frecuencia *antecedentes de alteraciones del estado de ánimo*, realizan en mayor número *tratamiento con metadona y antidepresivos* y presentan *puntuaciones más elevadas de la sintomatología depresiva y ansiedad a nivel basal*. No hay un rasgo de la personalidad según Cloninger que les diferencie significativamente.

6.- Los resultados de esta investigación tienen una aplicabilidad clínica orientada a la detección precoz de pacientes con riesgo de sufrir depresión/ansiedad inducida durante el tratamiento con PegIFN y RBV y susceptibles de ser abordados de forma multidisciplinar para poder conseguir una RVS semejante a la que obtienen los pacientes sin riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Alter, M.J., Kruszon-Moran, D., Nainan, O.V., McQuillan, G.M., Gao, F., Moyer, L.A., Kaslow, R.A. y Margolis H.S. (1999). The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine*, 341, 556-562.
- Alter, M.J. y Seeff, L.B. (2000). Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Seminars of Liver Disease*, 20, 17-35.
- Alvarez-Uria, G., Day, J.N., Nasir, A.J., Russell, S.K. y Vilar, F.J. (2009). 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*, 29, 1051-1055.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders- Text revision*. (4th ed.). Washington D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *The American Journal of Psychiatry*, 157, Suplemento 4, 1-45.
- Anckarsäter, H., Stahlberg, O., Larson, T., Hakansson, C., Jutblad, S.B., Niklasson, L., Nydén, A., Wentz, E., Westergren, S., Cloninger, C.R., Gillberg, C. y Rastam, M. (2006). The impact of ADHD and autism spectrum disorders on temperament, character, and personality development. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1239-1244.
- Backmund, M., Meyer, K., Von Zielonka, M. y Eichenlaub, D. (2001). Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology*, 34, 188-193.
- Bacon, B.R. (2002). Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology*, 36, Suplemento 1, 179-184.

- Barkow, K., Maier, W., Ustun, T.B., Gansicke, M., Wittchen, H.U. y Heun R. (2003). Risk factors for depression at 12-month follow-up in adult primary health care patients with major depression: an international prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 76, 157–169.
- Beck, A.T., Steer, R.A. y Brown, G.K. (Eds.). (1996). *BDI-II manual. The psychological corporation*. San Antonio: Harcourt Brace and Company.
- Bedossa, P., Dargere, D. y Paradis V. (2003). Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38, 1449-1457.
- Bedossa, P. y Poynard, T. (1996). An algorithm for the grading of activity on chronic hepatitis C. *Hepatology*, 24, 289-293.
- Bernstein, D., Kleinman, L., Barker, C.M., Revicki, D.A. y Green, J. (2002). Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*, 35, 704-708.
- Bluthe, R.M., Dantzer, R. y Kelley, K.W. (1992). Effects of interleukin-1 receptor antagonist on the behavioral effects of lipopolysaccharide in rat. *Brain Research*, 573, 318-320.
- Bonaccorso, S, Marino, V., Biondi, M., Grimaldi, F., Ippoliti, F. y Maes M. (2002). Depression induced by treatment with interferon-alpha patients affected by hepatitis C virus. *Journal of Affective Disorders*, 72, 237-241.
- Bonaccorso, S., Marino, V., Puzella, A., Pasquini, M., Biondi, M., Artini, M., Almerighi, C., Verkerk, R., Meltzer, H. y Maes M. (2002). Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22, 86-90.
- Bonkovsky, H.L., Snow, K.K., Malet, P.F., Back-Madruga, C., Fontana, R.J., Sterling, R.K., Kulig, C.C., Di Bisceglie, A.M., Morgan, T.R., Dienstag, J.L., Ghany, M.G.

- y Gretch, D.R.; HALT-C Trial Group. (2007). Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*, 46, 420-431.
- Bouchard, T.J. (1994). Genes, environment, and personality. *Science*, 264, 1700-1701.
- Bressler, B.L., Guindi, M., Tomlinson, G. y Heathcote, J. (2003). High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38, 639-644.
- Brown, R.R. (1996). Metabolism and biology of tryptophan. Some clinical implications. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 398, 15-25.
- Bruguera, M. y Forns, X. (2006). Hepatitis C in Spain. *Medicina Clínica*, 127, 113-117.
- Bull, S.J., Huezo-Diaz, P., Binder, E.B., Cubells, J.F., Ranjith, G., Maddock, C., Miyazaki, C., Alexander, N., Hotopf, M., Cleare, A.J., Norris, S., Cassidy, E., Aitchison, K.J., Miller, A.H. y Pariante, C.M. (2008). Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Molecular Psychiatry*. (Epub ahead of print).
- Burkhardt, B.R., Gynther, M.D. y Fromuth, M.E. (1980). The relative predictive validity of subtle vs. obvious items on the MMPI depression scale. *Journal of Clinical Psychology*, 36, 748-751.
- Camacho, A. y Ng, B. (2006). Methylphenidate for alpha-interferon induced depression. *Journal of Psychopharmacology*, 20, 687-689.
- Capuron, L., Gunnick, J.F., Musselman, D.L., Lawson, D.H., Reemsnyder, A., Nemeroff, C.B. y Miller, A.H. (2002). Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*, 26, 643-652.

- Capuron, L., Neurauder, G., Musselman, D.L., Lawson, D.H., Nemeroff, C.B., Fuchs, D. y Miller, A.H. (2003). Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biological Psychiatry*, 54, 906-914.
- Capuron, L., Ravaud, A., Neveu, P.J., Miller, A.H., Maes, M. y Dantzer, R. (2002). Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Molecular Psychiatry*, 7, 468-473.
- Carrat, F., Bani-Sadr, F., Pol, S., Rosenthal, E., Lunel-Fabiani, F., Benzekri, A. y Morand, P., Goujard, C., Pialoux, G., Piroth, L., Salmon-Céron, D., Degott, C., Cacoub, P. y Perronne, C.; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. (2004). Pegylated interferon alfa-2b vs. standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 292, 2839-2848.
- Carta, M.G., Hardoy, M.C., Garofalo, A., Pisano, E., Nonnoi, V., Intilla, G., Serra, G., Balestrieri, C., Chessa, L., Cauli, C., Lai, M.E. y Farci, P. (2007). Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH*, 23, 22.
- Castera, L., Constant, A., Henry, C., Champbenoit, P., Bernard, P.H., De Ledinghen, V., Demotes-Mainard, J. y Couzigou, P. (2006). Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 15, 1223-1230.

- Castera, L., Zigante, F., Bastie, A., Buffet, C., Dhumeaux, D. y Hardy, P. (2002). Incidence of interferon alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 35, 978-979.
- Cloninger, C.R. (1986). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry*, 44, 573-588.
- Cloninger, C.R., Przybeck, T.R. y Svrakic, D.M. (1991). The tridimensional personality questionnaire: U.S. normative data. *Psychological Reports*, 69, 1047-1057.
- Cloninger, C.R., Przybeck, T.R. y Svrakic, D.M. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975-990.
- Cloninger, C.R., Sigvardsson, S., Przybeck, T.R. y Svrakic, D.M. (1995). Personality antecedents of alcoholism in a national area probability sample. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 245, 239-244.
- Cloninger, C.R. y Svrakic, D.M. (1997). Integrative psychobiological approach to psychiatric assessment and treatment. *Psychiatry*, 60, 120-141.
- Cloninger, C.R., Svrakic, D.M. y Przybeck, T.R. (2006). Can personality assessment predict future depression? a twelve-month follow-up of 631 subjects. *Journal of Affective Disorders*, 92, 35-44.
- Conjeevaram, H.S., Fried, M.W., Jeffers, L.J., Terrault, N.A., Wiley-Lucas, T.E., Afdhal, N., Brown, R.S., Belle, S.H., Hoofnagle, J.H., Kleiner, D.E. y Howell C.D.; Virahep-C Study Group. (2006). Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology*, 131, 470-477.
- Conrad, R., Wegener, I., Imbierowicz, K., Liedtke, R. y Geiser, F. (2009). Alexithymia, temperament and character as predictors of psychopathology in patients with major depression. *Psychiatry Research*, 165, 137-144.

- Constant, A., Castera, L., Dantzer, R., Couzigou, P., de Ledinghen, V., Demotes-Mainard, J. y Henry, C. (2005). Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *Journal of Clinical of Psychiatry*, *66*, 1050-1057.
- Constant, A., Castera, L., Quintard, B., Bernard, P.H., de Ledinghen, V., Couzigou, P. y Bruchon-Schweitzer, M. (2005). Psychosocial factors associated with perceived disease severity in patients with chronic hepatitis C: relationship with information sources and attentional coping styles. *Psychosomatics*, *46*, 25-33.
- Corruble, E., Duret, C., Pelissolo, A., Falissard, B. y Guelfi, J.D. (2002). Early and delayed personality changes associated with depression recovery? a one-year follow-up study. *Psychiatry Research*, *109*, 17-25.
- Cotler, S.J., Wartelle, C.F., Larson, A.M., Gretch, D.R., Jensen, D.M. y Carithers, R.L. Jr. (2000). Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, *7*, 211-217.
- Dan, A.A., Martin, L.M., Crone, C., Ong, J.P., Farmer, D.W., Wise, T., Robbins, S.C. y Younossi, Z.M. (2006). Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, *44*, 491-498.
- Davis, G.L., Esteban-Mur, R., Rustgi, V., Hoefs, J., Gordon, S.C., Trepo, C., Shiffman, M.L., Zeuzem, S., Craxi, A., Ling, M.H. y Albrecht, J. (1998). Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International hepatitis interventional therapy group. *New England Journal of Medicine*, *339*, 1493-1499.
- Dbouk, N., Arguedas, M.R. y Sheikh, A. (2007). Assessment of the PHQ-9 as a screening tool for depression in patients with chronic hepatitis C. *Digestive Diseases and Sciences*, *53*, 1100-1106.

- Dell'Osso, L., Pini, S., Maggi, L., Rucci, P., Del Debbio, A., Carlini, M., Baldini, A., Ferrari, G., Manca, E., Beverini, E., Amore, M., Scarallo, V., Semeraro, Q., Brunetto, M., Bonino, F. y Maj, M. (2007). Subthreshold mania as predictor of depression during interferon treatment in HCV+ patients without current or lifetime psychiatric disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 349-355.
- Departament d'estadística. Ajuntament de Barcelona. (2007). Inmigrants, dades evolutives, segons lloc de procedència, de Barcelona. Consultado el 20 de agosto, 2009, de <http://www.bcn.cat/estadistica/catala/dades/tdemo/imi/evo/desti01.htm>
- Dienstag, J.L. y McHutchinson, J.G. (2006). American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*, 130, 231-264.
- Dieperink, E., Willenbring, M. y Ho, S.B. (2000). Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *American Journal of Psychiatry*, 157, 867-876.
- Diez-Quevedo, C., Rangil, T., Sanchez-Planell, L., Kroenke, K. y Spitzer, R.L. (2001). Validation and utility of the patient health questionnaire in diagnosing mental disorders in 1003 general hospital Spanish inpatients. *Psychosomatic Medicine*, 63, 679-686.
- Diez-Quevedo, C., Masnou, H., Planas, R., Castellví, P., Gimenez, M.D., Morillas, R.M., Martín-Santos, R., Solà, R., Giner, P., Ardèvol, M., Diago, M., Petrel, J. y Costa, J. (2009). On behalf of the Spanish Group for the Study of Interferon Induced Depression in Chronic Hepatitis C Patients. Prevention with escitalopram of peginterferon induced depression in hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical of Psychiatry (Accepted for publication)*.

- D'Innella, P., Zaccala, G., Terazzi, M., Olgiati, P. y Torre, E. (2003). Protective effect of olanzapine in psychotic disorder induced by interferon-alpha. *Recenti Progressi in Medicina*, 94, 343-344.
- Dobmeier, M., Frick, E., Frank, S., Franke, C. y Wolfersdorf, M. (2000). Schizophrenic psychosis: a contraindication for treatment of hepatitis C with interferon alpha?. *Pharmacopsychiatry*, 33, 72-74.
- Duggan, C., Sham, P., Lee, A., Minne, C. y Murray, R. (1995). Neuroticism: a vulnerability marker for depression evidence from a family study. *Journal of Affective Disorders*, 35, 139-143.
- Dwight, M.M., Kowdley, K.V., Russo, J.E., Ciechanowski, P.S., Larson, A.M. y Katon, W.J. (2000). Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Psychosomatic Research*, 49, 311-317.
- Ebner, N., Wanner, C., Winklbaaur, B., Matzenauer, C., Jachmann, C.A., Thau, K. y Fischer, G. (2009). Retention rate and side effects in a prospective trial on hepatitis C treatment with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in opioid-dependent patients. *Addiction Biology*, 14, 227-237.
- El-Serag, H.B. (2002). Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 35, Suplemento 2, 72-78.
- El-Zayadi, A.R., Attia, M., Barakat, E.M., Badran, H.M., Hamdy, H., El-Tawil, A., El-Nakeeb, A., Selim, O. y Saied, A. (2005). Response of hepatitis C genotype-4 naïve patients to 24 weeks of peginterferon-alpha2b/ribavirin or induction-dose interferon-alpha2b/ribavirin/amantadina: a non-randomized controlled study. *American Journal of Gastroenterology*, 100, 2447-2452.
- Elovainio, M., Kivimäki, M., Puttonen, S., Heponiemi, T., Pulkki, L. y Keltikangas-Järvinen, L. (2004). Temperament and depressive symptoms: a population-based

longitudinal study on Cloninger's psychobiological temperament model. *Journal of Affective Disorders*, 83, 227-232.

Engstrom, C., Brandstrom, S., Sigvardsson, S., Cloninger, R. y Nylander, P.O. (2004a). Bipolar disorder: I. Temperament and character. *Journal of Affective Disorders*, 82, 131-134.

Engstrom, C., Brandstrom, S., Sigvardsson, S., Cloninger, R. y Nylander, P.O. (2004b). Bipolar disorder. III: Harm avoidance a risk factor for suicide attempts. *Bipolar Disorders*, 6, 130-138.

Enns, M.W. y Cox, B.X. (1997). Personality dimensions and depression: review and commentary. *Canadian Journal of Psychiatry*, 42, 274-284.

Evon, D.M., Verma, A., Simpson, K., Galanko, J.A., Dougherty, K.A. y Fried, M.W. (2008). Psychiatric symptoms during interferon treatment for hepatitis C: experiences from a tertiary care hepatology centre. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 27, 1071-1080.

Eysenck, H.J. y Eysenck, S.B.G. (1975) *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*. London: Hodder and Stoughton.

Eysenck, H.J. y Eysenck, S.B.G. (1991) *Manual of the Eysenck personality scales*. London: Hodder & Stoughton.

Fanous, A., Gardner, C.O., Prescott, C.A., Cancro, R. y Kendler, K.S. (2002). Neuroticism, major depression and gender: a population-based twin study. *Psychological Medicine*, 32, 719-728.

Farmer, A., Mahmood, A., Redman, K., Harris, T., Sadler, S. y McGuffin, P. (2003). A sib-pair study of the Temperament and Character Inventory scales in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 60, 490-496.

Farmer, R.F. y Seeley, J.R. (2009). Temperament and character predictors of depressed mood over a 4-year interval. *Depression and Anxiety*, 26, 371-381.

- Fattovich, G., Stoffolini, T., Zagni, I. y Donato, F. (2004). Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 127, Suplemento 1, 35-50.
- Feld, J.J. y Hoffnagle, J.H. (2005). Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*, 436, 967-972.
- First, M.B., Frances, A., López-Ibor, J.J. y Pincus, H.A. (2003). *DSM-IV-TR. Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-Texto revisado*. (4th Ed.). Barcelona: Elsevier-Masson.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W. y Janet, B. (1996). *Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (SCID: clinical version users guide)*. Washington: American Psychiatric Association.
- Fleck, M., Simon, G., Herrman, H., Bushnell, D., Martin, M. y Partrick, D. (2005). Major depression and its correlates in primary care settings in six countries. 9-month follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 186, 41-47.
- Fontana, R.J., Kronfol, Z., Lindsay, K.L., Bieliauskas, L.A., Padmanabhan, L., Back-Madruga, C., Lok, A.S. y Stoddard, A.M.; HALT-C Trial Group. (2008). Changes in mood states and biomarkers during peginterferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*, 103, 2766-2775.
- Fontana, R.J., Moyer, C.A., Sonnad, S., Lok, A.S.F., Sneed-Pee, N., Walsh, J., Klein, S. y Webster, S. (2001). Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 96, 170-178.
- Fontana, R.J., Schwartz, S.M., Gebremariam, A., Lok, A.S. y Moyer, C.A. (2002). Emotional distress during interferon- α -2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics*, 43, 378-385.

- Foster, G.R., Goldin, R.D. y Thomas, H.C. (1998). Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*, 27, 209-212.
- Fried, M.W. (2002). Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 36, Suplemento 1, 237-244.
- Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R., Smith, C., Marinos, G., Goncales, F.L. Jr., Haussinger, D., Diago, M., Carosi, G., Dhumeaux, D., Craxi, A., Lin, A., Hoffman, J. y Yu J. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 347, 975-982.
- Fumaz, C.R., Muñoz-Moreno, J.A., Moltó, J., Negro, E., Ferrer, M.J., Sirera, G., Pérez-Alvarez, N., Gómez, G., Burger, D. y Clotet, B. (2005). Long-term neuropsychiatric disorders on efavirenz-based approaches: quality of life, psychologic issues, and adherence. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 38, 560-565.
- Gallegos-Orozco, J.F., Fuentes, A.P., Gerardo Argueta, J., Pérez-Pruna, C., Hinojosa-Becerril, C., Sixtos-Alonso, M.S., Cruz-Castellanos, S., Gutiérrez-Reyes, G., Olivera-Martínez, M.A., Gutiérrez-Ruiz, M.C. y Kershenobich, D. (2003). Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Archives of Medical Research*, 34, 124-129.
- Ghany, M.G., Strader, D.B., Thomas, D.L. y Seeff, L.B. (2009). AASLD PRACTICE GUIDELINES: Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology*, 49, 1335-1374.
- George, S.L., Bacon, B.R., Brunt, E.M., Mihindukulasuriya, K.L., Hoffmann, J. y Di Bisceglie, A.M. (2009). Clinical, Virologic, Histologic, and Biochemical Outcomes After Successful HCV Therapy: A 5-Year Follow-up of 150 Patients. *Hepatology*, 49, 729-738.

- Gleason, O.C., Yales, W.R. y Philippsen M.A. (2005). Preventing relapse of major depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C-A pilot study. *Digestive Diseases and Sciences*, 52, 2557-2563.
- Glue, P., Fang, J.W., Rouzier-Panis, R., Raffanel, C., Sabo, R., Gupta, S.K., Salfi, M. y Jacobs, S. (2000). Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C interventional therapy group. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 68, 556-567.
- Gochee, P.A., Powell, E.E., Purdie, D.M., Pandeya, N., Kelemen, L., Shorthouse, C., Jonsson, J.R. y Kelly B. (2004). Association between apolipoprotein E epsilon4 and neuropsychiatric symptoms during interferon alpha treatment for chronic hepatitis C. *Psychosomatics*, 45, 49-57.
- Golden, J., Conroy, R.M. y O'Dwyer, A.M. (2007). Reliability and validity of the hospital anxiety and depression scale and the Beck depression inventory (full and fast screen scales) in detecting depression in persons with hepatitis C. *Journal of Affective Disorders*, 100, 265-269.
- Golden, J., Conroy, R.M., O'Dwyer, A.M., Golden, D. y Hardouin, J.B. (2006). Illness-related stigma, mood and adjustment to illness in persons with hepatitis C. *Social Science and Medicine*, 63, 3188-3198.
- Golden, J., O'Dwyer, A.M. y Conroy, R.M. (2005). Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *General Hospital Psychiatry*, 27, 431-438.
- Golub, E.T., Latka, M., Hagan, H., Havens, J.R., Hudson, S.M., Kapadia, F., Campbell, J.V., Garfein, R.S., Thomas, D.L. y Strathdee, S.A.; STRIVE Project. (2004). Screening for depressive symptoms among HCV-infected injection drug users: examination of the utility of the CES-D and the Beck depression inventory.

Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine, 81, 278-290.

- Gonda, X., Fountoulakis, K.N., Juhasz, G., Rihmer, Z., Lazary, J., Laszik, A., Akiskal H.S. y Bagdy, G. (2009). Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259, 106-113.
- Graham, C.S., Baden, L.R., Yu, E., Mrus, J.M., Carnie, J., Heeren, T. y Koziel, M.J. (2001). Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C infection: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 33, 562-569.
- Grucza, R.A., Przybeck, T.R., Spitznagel, E.L. y Cloninger, C.R. (2003). Personality and depressive symptoms: a multi-dimensional analysis. *Journal of Affective Disorders*, 74, 123-130.
- Gutierrez-Zotes, J.A., Bayon, C., Montserrat, C., Valero, J., Labad, A. Cloninger, C.R. y Fernandez-Aranda, F. (2004). Temperament and character inventory revised (TCI-R). Standardization and normative data in a general population sample. *Actas Españolas de Psiquiatria*, 32, 8-15.
- Hadziyannis, S.J., Sette, H. Jr., Morgan, T.R., Balan, V., Diago, M., Marcellin, P., Ramadori, G., Bodenheimer, H. Jr., Bernstein, D., Rizzetto, M., Zeuzem, S., Pockros, P.J., Lin, A. y Ackrill A.M.; PEGASYS International Study Group. (2004). Peginterferon alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annual of Internal Medicine*, 140, 346-355.
- Halvorsen, M., Wang, C.E., Richter, J., Myrland, I., Pedersen, S.K., Eisemann, M. y Waterloo, K. (2009). Early maladaptive schemas, temperament and character

traits in clinically depressed and previously depressed subjects. *Clinical psychology & Psychotherapy*. (Epub ahead of print).

- Hansenne, M., Reggers, J., Pinto, E., Kjiri, K., Ajamier, A. y Ansseau, M. (1999). Temperament and character inventory (TCI) and depression. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 31-36.
- Hauser, P., Khosla, J., Aurora, H., Laurin, J., Kling, M.A., Hill, J., Gulati, M., Thornton, A.J., Schultz, R.L., Valentine, A.D., Meyers, C.A. y Howell C.D. (2002). A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Molecular Psychiatry*, 7, 942-947.
- Hauser, P., Soler, R., Reed, S., Kane, R., Gulati, M., Khosla, J., Kling, M.A., Valentine, A.D. y Meyers, C.A. (2000). Prophylactic treatment of depression induced by interferon-alpha. *Psychosomatics* 41, 439-441.
- Hauser, W., Zimmer, C., Schiedermaier, P. y Grandt, D. (2004). Biopsychosocial predictors of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatic Medicine*, 66, 954-958.
- Herrero, M.J., Blanch, J., Peri, J.M., De Pablo, J., Pintor, L. y Bulbena, A. (2003). A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, 25, 277-283.
- Hirata, F., Hayaishi, O., Fujiwara, M., Senoh, S. y Tokuyama, T. (1975). Indoleamine 2,3-dioxygenase. Note II. Biological function. *Acta Vitaminologica et Enzymologica*, 29, 291-293.
- Hoofnagle, J.H. y Seeff, L.B. (2006). Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*, 355, 2444-2451.
- Horikawa, N., Yamazaki, T., Izumi, N. y Uchihara, M. (2003). Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing

interferon-alpha therapy: a prospective study. *General Hospital Psychiatry*, 25, 34-38.

Hruby, R., Nosalova, G., Ondrejka, I. y Preiss, M. (2009). Personality changes during antidepressant treatment. *Psychiatria Danubina*, 21, 25-32.

Huckans, M.S., Blackwell, A.D., Harms, T.A. y Hauser, P. (2006). Management of hepatitis C disease among VA patients with schizophrenia and substance use disorders. *Psychiatric Services*, 57, 403-406.

Hunt, C.M., Dominitz, J.A., Bute, B.P., Waters, B., Blasi, U. y Williams, D.M. (1997). Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Digestive Diseases and Sciences*, 42, 2482-2486.

Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., Gudat, F., Denk, H., Desmet, V., Korb, G. y MacSween, R.N. (1995). Histologic grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 22, 696-699.

Jakiche, A., Paredez, E.C., Tannan, P.K., Geppert, C., Sontag, V.L., Qualls, C.R., Blair, D.A. y Dettmer, E.L. (2007). Trend of depression and the use of psychiatric medications in U.S. Veterans with hepatitis C during interferon-based therapy. *American Journal of Gastroenterology*, 102, 2426-2433.

Janiri, L., Martinotti, G., Dario, T., Schifano, F. y Bria, P. (2007). The gamblers' temperament and character inventory (TCI) personality profile. *Substance Use & Misuse*, 42, 975-984.

Johnson, M.E., Fisher, D.G., Fenaughty, A. y Theno S.A. (1998). Hepatitis C virus and depression in drug users. *American Journal of Gastroenterology*, 93, 785-789.

Kainuma, M., Hikiami, H., Nozaki, K., Hayashi, K., Shimada, Y. y Terasawa, K. (2004). The effect of a herbal medicine (Mao-to) for the prevention of interferon-induced psychiatric complications in chronic hepatitis C: a pilot study. *Human Psychopharmacology*, 19, 235-241.

- Kallman, J., O'neil, M.M., Larive, B., Boparai, N., Calabrese, L. y Younossi, Z.M. (2007). Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Digestive Diseases and Sciences*, 52, 2531-2539.
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C. y Eaves, L.J. (1993). A longitudinal twin study of personality and major depression in women. *Archives of General Psychiatry*, 50, 853-862.
- Kent, S., Bluthe, R.M., Kelley, K.W. y Dantzer, R. (1992). Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13, 24-28.
- Kleiner, D.E. (2005). The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Seminars of Liver Disease*, 25, 52-64.
- Kraus, M.R., Al-Taie, O., Schafer, A., Pfersdorff, M., Lesch, K.P. y Scheurlen, M. (2007). Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 132, 1279-1286.
- Kraus, M., Schafer, A., Csef, H. y Scheurlen, M. (2005). Psychiatric side effects of pegylated IFN alfa-2b as compared to conventional IFN alfa-2a. *World Journal of Gastroenterology*, 11, 1769-1774.
- Kraus, M.R., Schäfer, A., Csef, H., Faller, H., Mörk, H. y Scheurlen, M. (2001). Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C: associations with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Digestive Diseases and Sciences*, 46, 2060-2065.
- Kraus, M.R., Schafer, A., Faller, H., Csef, H. y Scheurlen M. (2003). Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 708-714.
- Kraus, M.R., Schäfer, A., Wissmann, S., Reimer, P. y Scheurlen, M. (2005). Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 77, 90-100.

- Kuo, B.C., Chong, V. y Joseph, J. (2008). Depression and its psychosocial correlates among older Asian immigrants in North America: a critical review of two decades' research. *Journal of Aging and Health*, 20, 615-652.
- Laguno, M., Blanch, J., Murillas, J., Blanco, J.L., León, A., Lonca, M., Larrousse, M., Biglia, A., Martinez, E., García, F., Miró, J.M., de Pablo, J., Gatell, J.M. y Mallolas, J. (2004). Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy*, 9, 905-909.
- Lau, J.Y., Tang, R.C., Liam, T.J. y Hong, Z. (2002). Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology*, 35, 1002-1009.
- Lauer, G.M. y Walker, B.D. (2001). Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 345, 41-52.
- Lim, J.K., Cronkite, R., Goldstein, M.K. y Cheung, R.C. (2006). The impact of chronic hepatitis C and comorbid psychiatric illnesses on health-related quality of life. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40, 528-534.
- Lotrich, F.E., Ferrell, R.E., Rabinovitz, M. y Pollock, B.G. (2009). Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biological Psychiatry*, 65, 344-348.
- Lotrich, F.E., Rabinovitz, M., Girona, P. y Pollock, B.G. (2007). Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *Journal of Psychosomatic Research*, 63, 131-135.
- Maddock, C., Baita, A., Orru, M.G., Sitzia, R., Costa, A., Muntoni, E., Farci, M.G., Carpinello, B. y Pariente C.M. (2004). Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-

alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms. *Journal of Psychopharmacology*, 18, 41-46.

Majer, M., Welberg, L.A., Capuron, L., Pagnoni, G., Raison, C.L. y Miller, A.H. (2008). IFN-alpha-induced motor slowing is associated with increased depression and fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Brain, Behavior and Immunity*, 22, 870-880.

Malaguarnera, M., Di Fazio, I., Restuccia, S., Pistone, G., Ferlito, L. y Rampello, L. (1998). Interferon α -induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon α . *Neuropsychobiology*, 37, 93-97.

Malek-Ahmadi, P. y Ghandour, E. (2004). Bupropion for treatment of interferon-induced depression. *The Annals of Pharmacotherapy*, 38, 1202-1205.

Manns, M.P., McHutchison, J.G., Gordon, S.C., Rustgi, V.K., Shiffman, M., Reindollar, R., Goodman, Z.D., Koury, K., Ling, M. y Albrecht, J.K. (2001). Peginterferon alfa2b plus ribavirin compared with interferon alfa2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet*, 358, 958-965.

Marcellin, P., Lau, G.K., Zeuzem, S., Heathcote, E.J., Pockros, P.J., Reddy, K.R., Piratvisuth, T., Farci, P., Chow, W.C., Jia, J.D., Paik, W., Wintfeld, N. y Pluck, N. (2008). Comparing the safety, tolerability and quality of life in patients with chronic hepatitis B vs chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a. *Liver International*, 28, 477-485.

Markeviciute, A., Gostautas, A. y Pilkauskiene, I. (2003). Personality correlations with depressiveness among adolescents. *Medicina (Kaunas)*, 39, 186-193.

- Maru, D.S., Bruce, R.D., Basu, S. y Altice, F.L. (2008). Clinical outcomes of hepatitis C treatment in a prison setting: feasibility and effectiveness for challenging treatment populations. *Clinical Infectious Diseases*, 47, 952-961.
- Matsudaira, T. y Kitamura T. (2006). Personality traits as risk factors of depression and anxiety among Japanese students. *Journal of Clinical Psychology*, 62, 97-109.
- Mauss, S., Berger, F., Goelz, J., Jacob, B. y Schmutz, G. (2004). A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology*, 40, 120-124.
- McCrae, R.R. y Costa, P.T. (1987). Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52, 81-90.
- McDonald, E.M., Mann, A.H. y Thomas, H.C. (1987). Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet*, 2, 1175-1178.
- McHutchison, J.G., Gordon, S.C., Schiff, E.R., Shiffman, M.L., Lee, W.M., Rustgi, V.K., Goodman, Z.D., Ling, M.H., Cort, S. y Albrecht, J.K. (1998). Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*, 339, 1485-1492.
- McHutchison, J.G., Manns, M., Patel, K., Poynard, T., Lindsay, K.L., Trepo, C., Dienstag, J., Lee, W.M., Mak, C., Garaud, J.J. y Albrecht, J.K.; International hepatitis interventional therapy group. (2002). Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 123, 1061-1069.
- Miyaoka, H., Otsubo, T., Kamijima, K., Ishii, M., Onuki, M. y Mitamura, K. (1999). Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1120.

- Morasco, B.J., Rifai, M.A., Loftis, J.M., Indest, D.W., Moles, J.K. y Hauser, P. (2007). A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *Journal of Affective Disorders*, 103, 83-90.
- Moreno, L., Quereda, C., Moreno, A., Perez-Elías, M.J., Antela, A., Casado, J.L., Drona, F., Mateos, M.L., Bárcena, R. y Moreno, S. (2004). Pegylated interferon alpha2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*, 18, 67-73.
- Moroni, F. (1999). Tryptophan metabolism and brain function: focus on kynurenine and other indole metabolites. *European Journal of Pharmacology*, 375, 87-100.
- Mulder, R.T. (2002). Personality pathology and treatment outcome in major depression: a review. *American Journal of Psychiatry*, 159, 359-371.
- Mulder, R.T., Ang, M., Chapman, B., Ross, A., Stevens, I.F. y Edgar, C. (2000). Interferon treatment is not associated with a worsening of psychiatric symptoms in patients with hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15, 300-303.
- Mulder, R.T., Joyce, P.R., Frampton, C.M., Luty, S.E. y Sullivan, P.F. (2006). Six months of treatment for depression: outcome and predictors of the course of illness. *American Journal of Psychiatry*, 163, 95-100.
- Mulder, R.T., Joyce, P.R., Sullivan, P.F., Bulik, C.M. y Carter, F.A. (1999). The relationship among three models of personality psychopathology: DSM-III-R personality disorder, TCI scores and DSQ defences. *Psychological Medicine*, 29, 943-951.
- Musselman, D.L., Lawson, D.H., Gumnick, J.F., Manatunga, A.K., Penna, S., Goodkin, R.S., Greiner, K., Nemeroff, C.B. y Miller, A.H. (2001). Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *New England Journal of Medicine*, 344, 961-966.

- Myers, R.P, Regimbeau, C. y Thevenot, T. (2002). Interferon for interferon naïve patients with hepatitis C patients. *Cochrane Database System Reviews*, 2, 1-91.
- National Institutes of Health consensus development conference statements. (2002). Management of hepatitis C. *Hepatology*, 36, Suplemento 1, 3-20.
- National Institutes of Health consensus development conference statements. (1997). Effective medical treatment of opiate addiction. Consultado el 20 de agosto, 2009, de http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/108/108_intro.htm
- Navinés, R., Castellví, P., Solà, R. y Martín-Santos, R. (2008). Peginterferon- and ribavirin-induced bipolar episode successfully treated with lamotrigine without discontinuation of antiviral therapy. *General Hospital Psychiatry*, 30, 387-389.
- Navinés, R., Gómez-Gil, E., Puig, S., Baeza, I., Pablo, J.D. y Martín-Santos, R. (2009). Depression in hospitalized patients with malignant melanoma treated with interferon-alpha-2b: primary to induced disorders. *European Journal of Dermatology* 2009 Aug 26 (Epub ahead of print).
- Neri, S., Pulvirenti, D. y Bertino, G. (2006). Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clinical Drug Investigation*, 26, 655-662.
- Newton-Howes, G., Tyrer, P. y Johnson T. (2006). Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *British Journal of Psychiatry*, 188, 13-20.
- Onyike, C.U., Bonner, J.O., Lyketsos, C.G. y Treisman, G.J. (2004). Mania during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *American Journal of Psychiatry*, 161, 429-435.
- Ormel, J., Oldehinkel, A.J. y Brilman, E.I. (2001). The interplay and etiological continuity of neuroticism, difficulties, and life events in the etiology of major and

subsyndromal, first and recurrent depressive episodes in later life. *American Journal of Psychiatry*, 158, 885-891.

Otsubo, T., Miyaoka, H., Kamijima, K., Onuki, M., Ishii, M. y Mitamura, K. (1997).

Depression during interferon therapy in chronic hepatitis C patients-a prospective study. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 99, 101-127.

Pariante, C.M., Orru, M.G., Baita, A., Farci, M.G. y Carpiniello, B. (1999). Treatment

with interferon- α in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet*, 354, 131-132.

Pelissolo, A. y Corruble, E. (2002). Personality factors in depressive disorders:

contribution of the psychobiologic model developed by Cloninger. *L'Encephale*, 28, 363-373.

Pérez Urdaniz, A., Vega Fernández, F.M., Martín Navarro, N., Molina Ramos, R.,

Mosqueira Terrón, I. y Rubio Larrosa, V. (2005). Diagnostic discrepancies between ICD-10 and DSM-IV in personality disorders. *Actas Españolas de Psiquiatria*, 33, 244-253.

Poynard, T., Cacoub, P., Ratziu, V., Myers, R.P., Dezailles, M.H., Mercadier, A., Ghillani,

P., Charlotte, F., Piette, J.C. y Moussalli, J.; Multivirc group. (2002). Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 9, 295-303.

Poynard, T., Marcellin, P., Lee, S.S., Niederau, C., Minuk, G.S., Ideo, G., Bain, V.,

Heathcote, J., Zeuzem, S., Trepo, C. y Albrecht, J. (1998). Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet*, 352, 1426-1432.

Poynard, T., McHutchison, J., Goodman, Z., Ling, M.H. y Albrecht, J. (2000). Is an “a

la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the

first line treatment in patients with chronic hepatitis C? the ALGOVIRC project group. *Hepatology* 31, 211–218.

Quarantini, L.C., Bressan, R.A., Galvão, A., Batista-Neves, S., Paraná, R. y Miranda-Scippa, A. (2007). Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon- alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 27, 1098-1102.

Quereda, C., Corral, I., Moreno, A., Pérez-Elías, M.J., Casado, J.L., Dronda, F., Rodríguez-Sagrado, M.A., Hernández, B. y Moreno, S. (2008). Effect of treatment with efavirenz on neuropsychiatric adverse events of interferon in HIV/HCV-coinfected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 49, 61-63.

Raison, C.L., Borisov, A.S., Woolwine, B.J., Massung, B., Vogt, G. y Miller, A.H. (2008). Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Molecular Psychiatry*. (Epub ahead of print).

Raison, C.L., Woolwine, B.J., Demetrashvili, M.F., Borisov, A.S., Weinreib, R., Staab, J.P., Zajacka, J.M., Bruno, C.J., Henderson, M.A., Reinus, J.F., Evans, D.L., Asnis, G.M. y Miller, A.H. (2007). Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25, 1163-1174.

Reichenberg, A., Gorman, J.M. y Dieterich, D.T. (2005). Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*, 19, Suplemento 3, 174-178.

- Rifai, M.A. (2006). Hepatitis C treatment of patients with bipolar disorder: a case series. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 8, 361-366.
- Robaeys, G., De Bie, J., Wichers, M.C., Bruckers, L., Nevens, F., Michielsens, P., Van Ranst, M. y Buntinx, F. (2007). Early prediction of major depression in chronic hepatitis C patients during peg-interferon alpha-2b treatment by assessment of vegetative-depressive symptoms after four weeks. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 13, 5736-5740.
- Roberts, R.L., Luty, S.E., Mulder, R.T., Joyce, P.R. y Kennedy, M.A. (2004). Association between cytochrome P450 2D6 genotype and harm avoidance. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 127, 90-93.
- Romero-Gómez, M., Del Mar Vilorio, M., Andrade, R.J., Salmerón, J., Diago, M., Fernández-Rodríguez, C.M., Corpas, R., Cruz, M., Grande, L., Vázquez, L., Muñoz-De-Rueda, P., López-Serrano, P., Gila, A., Gutiérrez, M.L., Pérez, C., Ruiz-Extremera, A., Suárez, E. y Castillo, J. (2005). Insulin Resistance Impairs Sustained Response Rate to Peginterferon Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients. *Gastroenterology*, 128, 636 – 641.
- Rossi, A., Renzetti, D., D'Albenzio, L., Gianfelice, D., Kalyvoka, A. y Rinaldi, O. (2002). Case of mania induced by withdrawal of interferon-alpha in a patient affected by bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56, 647-648.
- Rothenhäusler, H.B., Stepan, A. y Kapfhammer, H.P. (2006). Soluble interleukin 2 receptor levels, temperament and character in formerly depressed suicide attempters compared with normal controls. *Suicide and Life-threatening Behavior*, 36, 455-466.
- Rowan, P.J., Dunn, N.J., El-Serag, H.B. y Kunik, M.E. (2007). Views of hepatitis C virus patients delayed from treatment for psychiatric reasons. *Journal of Viral Hepatitis*, 14, 883-889.

- Sakamoto, H., Inoue, K., Shimada, M., Yoshida, H., Otsubo, T., Miyaoka, H., Kamizima, K., Ishii, M. y Mitamura, K. (2000). Depression during interferon therapy in renal cell cancer patients-comparison with chronic hepatitis C patients. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 91, 611-617.
- Sato, T., Hirano, S., Narita, T., Kusunoki, K., Kato, J., Goto, M., Sakado, K. y Uehara, T. (1999). Temperament and character inventory dimensions as a predictor of response to antidepressant treatment in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 56, 153-161.
- Scalori, A., Apale, P., Panizzuti, F., Mascoli, N., Pioltelli, P., Pozzi, M., Redaelli, A., Roffi, L. y Mancina, G. (2000). Depression during interferon therapy for chronic viral hepatitis: early identification of patients at risk by means of a computerized test. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 12, 505-509.
- Scalori, A., Pozzi, M., Bellia, V., Apale, P., Santamaria, G., Bordoni, T., Redaelli, A., Avolio, A., Parravicini, P., Pioltelli, P. y Roffi, L. (2005). Interferon-induced depression: prevalence and management. *Digestive and Liver Disease*, 37, 102-107.
- Schaefer, M., Schmidt, F., Folwaczny, C., Lorenz, R., Martin, G., Schindlbeck, N., Heldwein, W., Soyka, M., Grunze, H., Koenig, A. y Loeschke, K. (2003). Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology*, 37, 443-451.
- Schäfer, A., Scheurlen, M., Weissbrich, B., Schöttker, K. y Kraus, M.R. (2007). Sustained virological response in the antiviral therapy of chronic hepatitis C: is there a predictive value of interferon-induced depression?. *Chemotherapy*, 53, 292-299.
- Schaefer, M., Schwaiger, M., Garkisch, A.S., Pich, M., Hinzpeter, A., Uebelhack, R., Heinz, A., van Boemmel, F. y Berg, T. (2005). Prevention of interferon-alpha

associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 42, 793-798.

Schaefer, M., Schwaiger, M., Pich, M., Lieb, K. y Heinz, A. (2003). Neurotransmitter changes by interferon-alpha and therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry*, 36, Suplemento 3, 203-206.

Schaefer, A., Wittchen, H.U., Seufert, J. y Kraus, M.R. (2007). Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C - a critical review. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 16, 186-201.

Schmidt, F., Janssen, G., Martin, G., Lorenz, R., Loeschke, K., Soyka, M., Folwaczny, C. y Schaefer, M. (2009). Factors influencing long-term changes of mental health after interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* (Epub ahead of print).

Serretti, A., Calati, R., Mandelli, L. y De Ronchi, D. (2006). Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. *Current Drug Targets*, 7, 1659-1669.

Smith, D.J., Duffy, L., Stewart, M.E., Muir, W.J. y Blackwood D.H. (2005). High harm avoidance and low self-directedness in euthymic young adults with recurrent, early-onset depression. *Journal of Affective Disorders*, 87, 83-89.

Sockalingam, S. y Abbey, S.E. (2009). Managing depression during hepatitis C treatment. *Canadian Journal of Psychiatry*, 54, 614-25.

Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, Sunyer J, Covas MI, Marrugat J, por la Societat Catalana de Digestologia. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: Cross-sectional study. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 90-95.

Spitzer, R.L., Kroenke, K. y Williams, J.B. (1999). Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary care evaluation of

mental disorders. Patient health questionnaire. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 282, 1737-1744.

Spitzer, R.L., Williams, J.B., Kroenke, K., Linzer, M., deGruy, F.V. 3rd, Hahn, S.R., Brody, D. y Johnson, J.G. (1994). Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 272, 1749-1756.

Stein, M.D., Maksad, J. y Clarke, J. (2001). Hepatitis C disease among injection drug users: knowledge, perceived risk and willingness to receive treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 61, 211-215.

Strader, D.B., Wright, T., Thomas, D.L. y Sep, L.B. (2004). American Association for the study of liver diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*, 39, 1147-1171.

Svrakic, D.M., Whitehead, C., Przybeck, T.R. y Cloninger, C.R. (1993). Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 991-999.

Sy, T. y Jamal, M.M. (2006). Epidemiology of hepatitis C virus (VHC) infection. *International Journal of Medical Sciences*, 3, 41-46.

Sylvestre, D.L. y Clements, B.J. (2007). Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 19, 741-747.

Thomas, D.L. y Seeff, L.B. (2005). Natural history of hepatitis C. *Clinical of Liver Disease*, 9, 383-398.

Torriani, F.J., Rodriguez-Torres, M., Rockstroh, J.K., Lissen, E., Gonzalez-García, J., Lazzarin, A., Carosi, G., Sasadeusz, J., Katlama, C., Montaner, J., Sette, H. Jr., Passe, S., De Pamphilis, J., Duff, F., Schrenk, U.M. y Dieterich, D.T.; APRICOT Study Group. (2004). Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C

virus infection in HIV-infected patients. *New England Journal of Medicine*, 351, 438-450.

Touzet, S., Kraemer, L., Colin, C., Pradat, P., Lanoir, D., Bailly, F., Coppola, R.C., Sauleda, S., Thursz, M.R., Tillmann, H., Alberti, A., Braconier, J.H., Esteban, J.I., Hadziyannis, S.J., Manns, M.P., Saracco, G., Thomas, H.C. y Trepo, C. (2000). Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature. HENCORE group (hepatitis C european network for cooperative research). *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 12, 667-678.

Turner, E.H. y Blackwell, A.D. (2005). 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin. *Medical Hypotheses*, 65, 138-144.

Van den Brink, R.H., Ormel, J., Tiemens, B.G., Smit, A., Jenner, J.A., Van der Meer, K. y Van Os, T.W. (2002). Predictability of the one-year course of depression and generalized anxiety in primary care. *General Hospital Psychiatry*, 24, 156-163.

Van Os, J. y Jones, P.B. (1999). Early risk factors and adult person--environment relationships in affective disorder. *Psychological Medicine*, 29, 1055-1067.

Wichers, M.C., Kenis, G., Koek, G.H., Robaey, G., Nicolson, N.A. y Maes, M. (2007). Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 207-214.

Wichers, M.C., Kenis, G., Leue, C., Koek, G., Robaey, G. y Maes, M. (2006). Baseline immune activation as a risk factor for the onset of depression during interferon-alpha treatment. *Biological Psychiatry*, 1, 77-79.

- Wichers, M.C., Koek, G.H., Robaey, G., Praamstra, A.J. y Maes, M. (2005). Early increase in vegetative symptoms predicts IFN-alpha-induced cognitive-depressive changes. *Psychological Medicine*, 35, 433-441.
- Wichers, M.C. y Maes, M. (2004). The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 29, 11-17.
- Wiessing, L., Guarita, B., Giraudon, I., Brummer-Korvenkontio, H. Salminen, M. y Cowan, S.A. (2008). European monitoring of notifications of hepatitis C virus infection in the general population and among injecting drug users (IDUs) - the need to improve quality and comparability. *Euro Surveillance: Bulletin European sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 13, 18884.
- Williams, I. (1999). Epidemiology of hepatitis C in the United States. *American Journal of Medicine*, 107, Suplemento 6b, 2-9.
- Younossi, Z., Kallman, J. y Kincaid, J. (2007). The effects of VHC infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*, 45, 806-816.
- Zigmond, A.S. y Snaith, R.P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

ANEXOS

Anexo 1.- Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ)

CUESTIONARIO SOBRE LA SALUD DEL PACIENTE**(PHQ c/o Spitzer, NYSPI, 1997)**

Sus contestaciones a las preguntas de este cuestionario nos ayudarán a comprender los diferentes problemas que usted pueda tener. Por favor, conteste a todas las preguntas **poniendo una cruz** en la casilla correspondiente, a no ser que en algún momento se le pida que salte algunas de ellas. Si alguna pregunta le plantea dudas, contéstela de todos modos de la forma más aproximada posible.

Durante las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia le han molestado cada uno de los siguientes problemas?

	Nunca	Unos cuantos días	Más de la mitad de los días	Todos o casi todos los días
a) Tener poco interés o disfrutar poco haciendo cosas				
b) Sentirse desanimado/a, deprimido/a o sin esperanza				
c) Tener problemas para dormir (coger el sueño o mantenerlo), o tener más sueño de la cuenta				
d) Sentirse cansado/a o con poca energía				
e) Tener poco apetito o comer demasiado				
f) Sentirse mal consigo mismo/a – o sentirse fracasado/a o decepcionado/a de sí mismo/a, o pensar que ha decepcionado a los que le rodean				
g) Tener problemas para concentrarse, como por ejemplo para leer el periódico o ver la televisión				
h) Moverse o hablar tan lentamente que los demás lo han notado. O bien lo contrario, estar tan inquieto/a e intranquilo/a que ha estado moviéndose de arriba para abajo mucho más de lo habitual				
i) En las últimas 2 semanas, tener pensamientos sobre que estaría mejor si se muriese o sobre hacerse daño a sí mismo de alguna manera				

Ahora, algunas preguntas sobre problemas de ansiedad.

	NO	SÍ
a) En las <u>últimas 4 semanas</u> , ¿ha tenido alguna crisis o ataque de ansiedad, como la sensación de sentir miedo o pánico súbitamente?		

SI HA RESPONDIDO QUE **NO**, VAYA DIRECTAMENTE A LA SIGUIENTE PÁGINA

	NO	SÍ
b) ¿Había tenido alguna de estas crisis o ataques previamente?		
c) ¿Alguna de estas crisis o ataques apareció <u>repentinamente y sin motivo</u> – es decir, en situaciones en las que no esperaba encontrarse nervioso/a o incómodo/a?		
d) ¿Estas crisis o ataques le han molestado mucho, o está preocupado/a ante la posibilidad de volver a tener otra crisis o ataque parecido?		

Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le han molestado cada uno de los siguientes problemas?

	Nunca	Unos cuantos días	Más de la mitad de los días
a) Sentirse nervioso/a, ansioso/a, con los nervios de punta, o muy preocupado/a sobre problemas diversos			
SI HA RESPONDIDO QUE <u>NUNCA</u> , VAYA DIRECTAMENTE A LA SIGUIENTE PÁGINA			
b) Sentirse tan inquieto/a que le era difícil permanecer sentado/a			
c) Cansarse muy fácilmente			
d) Tensión, dolores o problemas musculares			
e) Problemas para coger el sueño o mantenerlo			
f) Problemas para concentrarse en cosas tales como leer un libro o ver la televisión			
g) Irritarse o enfadarse fácilmente			

Anexo 2.- Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión:

Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la **última semana**.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

- 0. Ciertamente, igual que antes
- 1. No tanto como antes
- 2. Solamente un poco
- 3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- 3. Sí, y muy intenso
- 2. Sí, pero no muy intenso
- 1. Sí, pero no me preocupa
- 0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- 0. Igual que siempre
- 1. Actualmente, algo menos
- 2. Actualmente, mucho menos
- 3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

- 0. Siempre
- 1. A menudo
- 2. Raras veces
- 3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

- 3. Gran parte del día
- 2. A menudo
- 1. A veces
- 0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:

- 0. Nunca
- 1. Sólo en algunas ocasiones
- 2. A menudo
- 3. Muy a menudo

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:

- 3. Completamente
- 2. No me cuido como debería hacerlo
- 1. Es posible que no me cuide como debiera
- 0. Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

- 3. Realmente mucho
- 2. Bastante
- 1. No mucho
- 0. En absoluto

D.6. Espero las cosas con ilusión:

- 0. Como siempre
- 1. Algo menos que antes
- 2. Mucho menos que antes
- 3. En absoluto

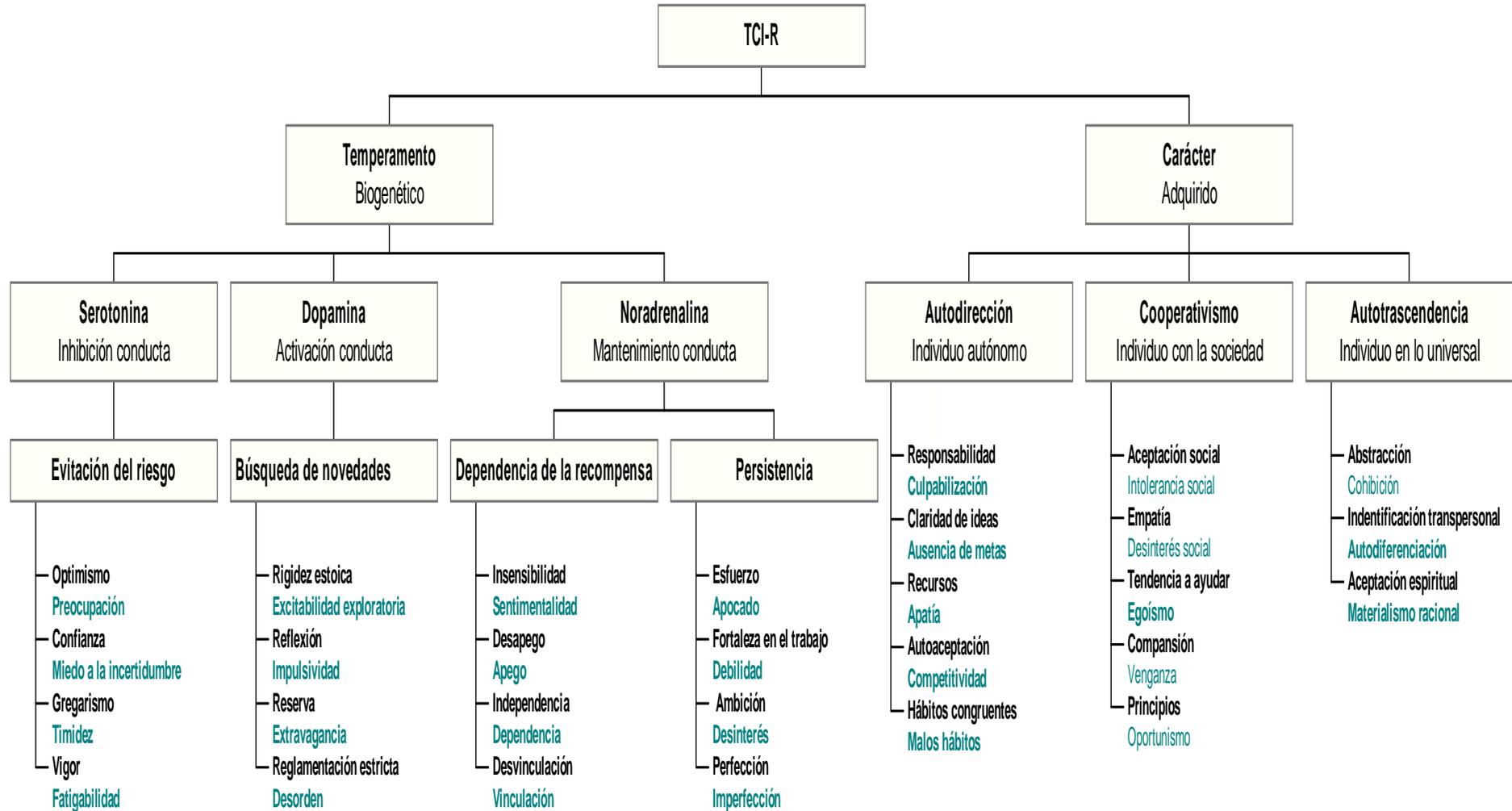
A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

- 3. Muy a menudo
- 2. Con cierta frecuencia
- 1. Raramente
- 0. Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

0. A menudo
1. Algunas veces
2. Pocas veces
3. Casi nunca

Anexo 3.- Dimensiones y subescalas del TCI-R según Cloninger



Anexo 4.- Inventario del Temperamento y el Carácter de Cloninger- Versión revisada:

TCI-R

Temperament and Character Inventory - Revised

Cuestionario de temperamento y Carácter de Cloninger, versión revisada

En este cuestionario encontrará una serie de frases que la gente utiliza normalmente para describir sus actitudes, opiniones, intereses u otros sentimientos personales. Intente describir cómo actúa y se siente "habitualmente", no cómo se siente o actúa en este momento.

Para cada una de las siguientes preguntas, por favor marque con una "X" el número que mejor describa como se siente o actúa habitualmente (solo un número para cada pregunta).

1	2	3	4	5
<i>Falso</i>	<i>Casi todo probablemente falso</i>	<i>Igual cierto que falso</i>	<i>Casi seguro o probablemente seguro</i>	<i>Verdadero</i>

Conteste a todos los enunciados aunque no esté completamente seguro de la respuesta. No es necesario estar mucho tiempo para decidir ya que no hay respuestas correctas o incorrectas, únicamente son descripciones de sus posibles opiniones personales o sentimientos.

Copyright 1987, 1992, 1996, 1999 by C.R. Cloninger
Traducción española por: Fernández Aranda F.; Badia Casanovas A.; Bayón Pérez C.; Alken A.

Iniciales: _____ Código paciente: _____

Fecha de nacimiento: ____/____/____ Edad: _____

Sexo: *Hombre (H)* *Mujer (M)* Nivel de estudios¹: _____

Diagnóstico DSM-IV TR²: _____

¹ Sin estudios
Estudios primarios
Bachiller
Formación profesional
Titulado universitario

² I: ansiedad
II: obsesivo-compulsivo
Depresión mayor
III: bipolar
Esquizofrenia y otras psicosis
II: de personalidad (borderline/otros trastornos)
II: relacionados con sustancias (alcohol/otras sustancias)

TCI-R

Para cada una de las siguientes preguntas, por favor marque con una "X" el número que mejor describa como se siente o actúa habitualmente (solo un número para cada pregunta).

1 Falso	2 Casi todo probablemente falso	3 Igual cierto que falso	4 Casi seguro o probablemente seguro	5 Verdadero
-------------------	---	------------------------------------	--	-----------------------

1.	A menudo hago cosas nuevas simplemente por diversión o emoción, aunque la mayoría de la gente piense que es una pérdida de tiempo.	1	2	3	4	5
2.	Suelo confiar en que todo irá bien, aunque sea en situaciones que preocuparían a la mayoría de la gente.	1	2	3	4	5
3.	Siento con frecuencia que soy una víctima de las circunstancias.	1	2	3	4	5
4.	Suelo aceptar a los demás tal y como son, aunque sean muy diferentes a mí.	1	2	3	4	5
5.	Me gustan más los retos que los trabajos fáciles.	1	2	3	4	5
6.	Con frecuencia pienso que mi vida tiene poco sentido o propósito.	1	2	3	4	5
7.	Me gusta ayudar a encontrar soluciones a los problemas para que todo el mundo salga beneficiado.	1	2	3	4	5
8.	Soy muy impaciente a la hora de empezar cualquier trabajo que tenga que hacer.	1	2	3	4	5
9.	A menudo me siento tenso y preocupado en situaciones poco familiares, aun cuando otros piensan que no hay motivos para preocuparse.	1	2	3	4	5
10.	Con frecuencia hago cosas en función de cómo me siento en ese momento sin pensar en cómo se han hecho en el pasado.	1	2	3	4	5
11.	Suelo hacer las cosas a mi manera sin ceder a los deseos de los demás.	1	2	3	4	5
12.	A menudo siento una poderosa sensación de unión con todas las cosas que me rodean.	1	2	3	4	5
13.	Haría cualquier cosa dentro de la legalidad para llegar a ser rico y famoso, aunque con ello perdiese la confianza de algunos buenos amigos.	1	2	3	4	5
14.	Soy más reservado y me controlo más que la mayoría de la gente.	1	2	3	4	5
15.	Me gusta hablar abiertamente con mis amigos de mis experiencias y sentimientos, en vez de guardármelos para mí.	1	2	3	4	5
16.	Tengo menos energía y me canso antes que la mayoría de la gente.	1	2	3	4	5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

17.	Casi nunca me siento libre para elegir lo que quiero hacer.	1 2 3 4 5
18.	Me parece que no comprendo muy bien a la mayoría de la gente.	1 2 3 4 5
19.	Con frecuencia evito conocer a extraños porque no me siento seguro con gente que no conozco.	1 2 3 4 5
20.	Me gusta agradar a la gente todo lo que puedo.	1 2 3 4 5
21.	A menudo deseo ser más inteligente que el resto de la gente.	1 2 3 4 5
22.	Ningún trabajo es lo suficientemente duro como para impedir que dé lo mejor de mí.	1 2 3 4 5
23.	A menudo espero que otro me solucione mis problemas.	1 2 3 4 5
24.	Con frecuencia me gasto el dinero hasta quedarme sin nada o me endeudo por pedir demasiados créditos.	1 2 3 4 5
25.	Con frecuencia, cuando estoy relajado, tengo inesperados destellos de intuición o comprensión.	1 2 3 4 5
26.	No me preocupa mucho el que yo o mi manera de hacer las cosas le gusta a la gente.	1 2 3 4 5
27.	Suelo intentar conseguir lo que quiero para mí ya que, de cualquier forma, es imposible satisfacer a todos.	1 2 3 4 5
28.	No tengo paciencia con la gente que no acepta mis puntos de vista.	1 2 3 4 5
29.	Algunas veces me siento tan en contacto con la naturaleza que todo parece ser parte de un solo ser viviente.	1 2 3 4 5
30.	Cuando tengo que conocer a gente nueva soy más tímido que la mayoría de las personas.	1 2 3 4 5
31.	Soy más sentimental que la mayoría de la gente.	1 2 3 4 5
32.	Pienso que la mayoría de las cosas que se llaman milagros son pura casualidad.	1 2 3 4 5
33.	Cuando alguien de alguna forma me hace daño suelo intentar vengarme.	1 2 3 4 5
34.	Mis acciones están determinadas mayoritariamente por influencias que están fuera de mi control.	1 2 3 4 5
35.	Cada día intento dar un paso más hacia mis metas.	1 2 3 4 5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

36.	Por favor haz un círculo en el número cuatro, este es un ítem de validez.	1 2 3 4 5
37.	Soy una persona muy ambiciosa.	1 2 3 4 5
38.	Suelo estar tranquilo y seguro en situaciones que la mayoría de la gente encontraría físicamente peligrosas.	1 2 3 4 5
39.	Pienso que no es inteligente ayudar a gente débil que no puede ayudarse a sí misma.	1 2 3 4 5
40.	No me siento tranquilo si trato a otra gente de forma injusta, aunque ellos hayan sido injustos conmigo.	1 2 3 4 5
41.	Por lo general la gente me dice cómo se siente.	1 2 3 4 5
42.	Algunas veces he sentido que formo parte de algo que no tiene límites ni fronteras en el espacio o en el tiempo.	1 2 3 4 5
43.	Algunas veces siento un contacto espiritual con otra gente que no puedo explicar con palabras.	1 2 3 4 5
44.	Me gusta que la gente pueda hacer lo que quiera, sin reglas estrictas ni normas.	1 2 3 4 5
45.	Cuando fracaso en algo, todavía me esfuerzo más en hacerlo mejor.	1 2 3 4 5
46.	Generalmente me preocupa más que a la mayoría de la gente que algo pueda ir mal en un futuro.	1 2 3 4 5
47.	Suelo pensar en todos los detalles antes de tomar una decisión.	1 2 3 4 5
48.	Tengo varios malos hábitos que me gustaría poder abandonar.	1 2 3 4 5
49.	Los demás me controlan demasiado.	1 2 3 4 5
50.	Me gusta ser útil a los demás.	1 2 3 4 5
51.	Por lo general consigo que la gente me crea, incluso cuando sé que estoy exagerando o diciendo cosas que no son ciertas.	1 2 3 4 5
52.	Algunas veces he sentido que mi vida era dirigida por una fuerza espiritual superior a cualquier ser vivo.	1 2 3 4 5
53.	Tengo reputación de ser una persona muy práctica que no se deja llevar por las emociones.	1 2 3 4 5
54.	Me conmueven profundamente las peticiones de caridad (por ej. cuando alguien me pide ayuda para los niños minusválidos).	1 2 3 4 5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

55.	Suelo tener tanto empeño por las cosas que continuo trabajando incluso después de que muchas personas se han dado por vencidas.	1 2 3 4 5
56.	He tenido momentos de gran felicidad en los cuales, repentinamente, he tenido una clara y profunda sensación de unidad con todo lo que existe.	1 2 3 4 5
57.	Sé lo que quiero hacer en mi vida.	1 2 3 4 5
58.	A menudo no me enfrento a los problemas porque no sé lo que hay que hacer.	1 2 3 4 5
59.	Prefiero gastar dinero a ahorrarlo.	1 2 3 4 5
60.	A menudo me han llamado "adicto al trabajo" debido a mi entusiasmo por trabajar mucho.	1 2 3 4 5
61.	Me recupero rápidamente cuando me avergüenzan o me humillan.	1 2 3 4 5
62.	Me gusta luchar por conseguir más y mejores cosas cada vez.	1 2 3 4 5
63.	Por lo general necesito muy buenas razones para cambiar mi manera habitual de hacer las cosas.	1 2 3 4 5
64.	Suelo estar relajado y despreocupado, incluso en situaciones en que casi todo el mundo tiene miedo.	1 2 3 4 5
65.	Las películas y las canciones tristes me parecen bastante aburridas.	1 2 3 4 5
66.	A menudo, las circunstancias me obligan a hacer cosas en contra de mi voluntad.	1 2 3 4 5
67.	Generalmente disfruto siendo mezquino con gente que lo ha sido conmigo.	1 2 3 4 5
68.	A menudo me fascina tanto lo que estoy haciendo, que pierdo la noción de todo, como si me desconectara del tiempo y del lugar.	1 2 3 4 5
69.	Pienso que no tengo un propósito claro en mi vida.	1 2 3 4 5
70.	A menudo me siento tenso y preocupado en situaciones poco familiares, aun cuando otros piensan que no existe peligro.	1 2 3 4 5
71.	Suelo guiarme por intuición, corazonadas o instintos sin considerar todos los detalles.	1 2 3 4 5
72.	Me gusta destacar en todo aquello que hago.	1 2 3 4 5
73.	A menudo siento una fuerte conexión espiritual o emocional con la gente que me rodea.	1 2 3 4 5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

74.	Generalmente intento ponerme en el lugar de los otros para poder realmente comprenderles.	1 2 3 4 5
75.	Principios como la honestidad y la justicia tienen poca importancia en algunos aspectos de mi vida.	1 2 3 4 5
76.	Soy más trabajador que la mayoría de la gente.	1 2 3 4 5
77.	Por lo general insisto en que las cosas se hagan de una forma ordenada y meticulosa, aún cuando los demás piensan que no es importante.	1 2 3 4 5
78.	Me siento seguro y confiado en la mayoría de las situaciones sociales.	1 2 3 4 5
79.	A mis amigos les resulta difícil conocer mis sentimientos porque raramente les comento lo que pienso.	1 2 3 4 5
80.	Se comunicar mis sentimientos a los demás.	1 2 3 4 5
81.	Tengo más energía y me canso menos que la mayoría de la gente.	1 2 3 4 5
82.	Con frecuencia interrumpo lo que estoy haciendo porque me preocupo sin razón, aunque mis amigos me digan que todo saldrá bien.	1 2 3 4 5
83.	A menudo deseo ser más poderoso que los demás.	1 2 3 4 5
84.	Es raro que los miembros de un equipo tengan un reparto justo.	1 2 3 4 5
85.	No cambio mi manera de actuar por complacer a los otros.	1 2 3 4 5
86.	No soy tímido con personas desconocidas.	1 2 3 4 5
87.	Paso la mayor parte de mi tiempo haciendo cosas que parecen ser necesarias, pero que no tienen realmente importancia para mí.	1 2 3 4 5
88.	No creo que en las decisiones de negocios deban influir principios religiosos éticos sobre lo que está bien o mal hecho.	1 2 3 4 5
89.	A menudo, intento dejar a un lado mis propios valores y opiniones, para que pueda entender mejor las experiencias de los demás.	1 2 3 4 5
90.	Muchos de mis hábitos me dificultan lograr metas que merecen la pena.	1 2 3 4 5
91.	He hecho verdaderos sacrificios personales para hacer de este mundo un lugar mejor donde vivir, tales como tratar de prevenir la guerra, pobreza e injusticia.	1 2 3 4 5
92.	Tardo tiempo en abrirme a los demás.	1 2 3 4 5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

93.	Siento placer viendo a mis enemigos sufrir.	1 2 3 4 5
94.	Me gusta empezar los trabajos enseguida, independientemente de que sean muy duros.	1 2 3 4 5
95.	A menudo la gente piensa que estoy en la luna porque soy poco consciente de lo que ocurre a mi alrededor.	1 2 3 4 5
96.	En general me gusta ser frío y estar distanciado de los demás.	1 2 3 4 5
97.	Lloro con más facilidad que la mayoría de la gente cuando veo una película triste.	1 2 3 4 5
98.	Me recupero con más rapidez que la mayoría de la gente de enfermedades leves y/o situaciones de estrés.	1 2 3 4 5
99.	Con frecuencia pienso que soy parte de una fuerza espiritual de la que depende toda la vida.	1 2 3 4 5
100.	Antes de ser capaz de confiar en mi mismo en situaciones tentadoras o difíciles de afrontar, necesito practicar más para desarrollar hábitos adecuados.	1 2 3 4 5
101.	Por favor redondea el número uno, es un ítem de validez.	1 2 3 4 5
102.	Me gusta tomar decisiones rápidas de forma que pueda ponerme cuanto antes a hacer lo que tenga que hacer.	1 2 3 4 5
103.	Normalmente, me siento confiado haciendo cosas que los demás considerarían peligrosas (Como conducir un coche a mucha velocidad por una carretera mojada o helada).	1 2 3 4 5
104.	Me gusta explorar nuevas formas de hacer las cosas.	1 2 3 4 5
105.	Disfruto más ahorrando que gastándome el dinero en ocio o diversión.	1 2 3 4 5
106.	He tenido experiencias personales en las que me he sentido en contacto con un poder divino y espiritual.	1 2 3 4 5
107.	Tengo tantos defectos que no me gusto mucho.	1 2 3 4 5
108.	La mayoría de la gente parece ser más eficiente de lo que yo soy (tener más capacidades).	1 2 3 4 5
109.	Suelo desobedecer reglas y leyes cuando creo que no me van a pillar.	1 2 3 4 5
110.	Incluso con amigos prefiero no abrirme mucho.	1 2 3 4 5
111.	Cuanto más duro es un trabajo más me gusta.	1 2 3 4 5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

112.	A menudo, al mirar cosas cotidianas, me sucede algo maravilloso, tengo la sensación de que las estoy viendo por primera vez.	1 2 3 4 5
113.	Me suelo sentir tenso y preocupado cuando tengo que hacer algo nuevo y poco familiar,	1 2 3 4 5
114.	Soy muy impaciente cuando tengo que empezar a trabajar en alguna tarea asignada.	1 2 3 4 5
115.	Tengo poca fuerza de voluntad para resistir tentaciones fuertes, aunque sepa que voy a sufrir las consecuencias.	1 2 3 4 5
116.	Si me siento preocupado, suelo encontrarme mejor con amigos que estando solo.	1 2 3 4 5
117.	Suelo conseguir más cosas de las que la gente espera de mi.	1 2 3 4 5
118.	Experiencias religiosas me han ayudado a entender el verdadero propósito de mi vida.	1 2 3 4 5
119.	Generalmente me esfuerzo más que el resto de la gente porque quiero hacer las cosas lo mejor que puedo.	1 2 3 4 5
120.	Por favor redondea el número cinco, es un ítem de validez.	1 2 3 4 5
121.	Me suelo sentir con más energía y confianza que la mayoría de la gente, incluso después de situaciones de estrés y/o enfermedades leves.	1 2 3 4 5
122.	Cuando nada nuevo sucede suelo empezar a buscar algo que me resulte excitante o novedoso.	1 2 3 4 5
123.	Me gusta pensar las cosas durante largo tiempo antes de tomar decisiones.	1 2 3 4 5
124.	La gente que se relaciona conmigo tiene que aprender a hacer las cosas a mi manera.	1 2 3 4 5
125.	Suelo establecer contactos muy afectuosos con la mayoría de la gente.	1 2 3 4 5
126.	Con frecuencia soy descrito como excesivamente ambicioso.	1 2 3 4 5
127.	Prefiero leer un libro que hablar acerca de mis sentimientos con otras personas.	1 2 3 4 5
128.	Me gusta vengarme de la gente que me ha hecho daño.	1 2 3 4 5
129.	Si algo no sale como tengo previsto tengo más tendencia a abandonarlo que a seguir intentándolo durante mucho tiempo.	1 2 3 4 5
130.	Es fácil para otras personas acercarse a mi emocionalmente.	1 2 3 4 5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

131.	Probablemente me encontraría relajado y a gusto quedando con gente desconocida, aun cuando me hubieran dicho que eran poco amistosos.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
132.	Por favor marque el número dos, es un ítem de validez.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
133.	En general no me gusta la gente que tiene ideas distintas a las mías.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
134.	Con frecuencia me cuesta iniciar un proyecto.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
135.	Por lo general soy habil deformando o exagerando la realidad para contar una historia divertida o gastar una broma a alguien.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
136.	Me es muy difícil cambiar mi manera de hacer las cosas porque me pongo nervioso, me canso o me preocupo.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
137.	Soy más perfeccionista que la mayoría de la gente.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
138.	Con frecuencia la gente piensa que soy demasiado independiente porque no hago lo que ellos quieren.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
139.	Se me da mejor ahorrar que a la mayoría de la gente.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
140.	A menudo dejo una actividad si requiere más tiempo de lo que yo pensaba.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
141.	El que algo esté bien o mal es tan solo una cuestión de opiniones.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
142.	A menudo aprendo mucho de otra gente.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
143.	Creo que la vida depende de un orden o poder espiritual que no puede ser explicado del todo.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
144.	A no ser que sea muy cuidadoso las cosas me suelen ir mal.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
145.	Soy más lento que la mayoría de la gente para entusiasarme con ideas y actividades nuevas.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
146.	Probablemente podría conseguir más cosas de las que logro, pero no veo la necesidad de exigirme más allá de lo estrictamente necesario.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
147.	Suelo permanecer alejado de situaciones sociales en las que tengo que conocer a gente nueva, incluso si me aseguran que serán amistosos.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
148.	A menudo me siento tan en conexión con la gente que tengo a mi alrededor, que es como si no hubiera separación entre nosotros.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
149.	En la mayoría de las situaciones mi forma natural de responder se basa en las buenas costumbres que he desarrollado.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

150.	Con frecuencia tengo que dejar lo que estoy haciendo, porque comienzo a preocuparme de que algo salga mal.	1 2 3 4 5
151.	Con frecuencia me dicen que soy distraído porque me meto tanto en lo que estoy haciendo que pierdo la noción de todo.	1 2 3 4 5
152.	Generalmente, tengo en cuenta los sentimientos de otras personas tanto como los míos.	1 2 3 4 5
153.	Con frecuencia soy descrito como muy poco ambicioso.	1 2 3 4 5
154.	La mayor parte del tiempo prefiero hacer cosas arriesgadas (como conducir en una zona montañosa con curvas escarpadas) que estar quieto o inactivo durante horas.	1 2 3 4 5
155.	Alguna gente piensa que soy demasiado tacaño o mirado con el dinero.	1 2 3 4 5
156.	Prefiero las viejas formas de hacer las cosas, "ensayadas y correctas", que intentar formas "nuevas y mejores".	1 2 3 4 5
157.	Con frecuencia hago cosas para ayudar a evitar la extinción de animales y plantas.	1 2 3 4 5
158.	A menudo me esfuerzo hasta el agotamiento o intento hacer más de lo que realmente puedo.	1 2 3 4 5
159.	Cuando me pillan haciendo algo mal no soy muy bueno para salir del atolladero.	1 2 3 4 5
160.	La práctica continuada de las cosas, me ha permitido adquirir buenos hábitos que son más fuertes que la mayoría de los impulsos que me aparecen temporalmente.	1 2 3 4 5
161.	Pienso que tendré suerte en el futuro.	1 2 3 4 5
162.	Me abro fácilmente con las demás personas, aún cuando no los conozco demasiado.	1 2 3 4 5
163.	Cuando fracaso en conseguir alguna cosa al principio, el poder conseguirlo se convierte en mi reto personal.	1 2 3 4 5
164.	No es necesario ser deshonesto para tener éxito en los negocios.	1 2 3 4 5
165.	En las conversaciones suelo ser mejor escuchando que hablando.	1 2 3 4 5
166.	No sería feliz en un trabajo donde no pudiese comunicarme con otras personas.	1 2 3 4 5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

167.	Mis actitudes están determinadas por influencias que están fuera de mi control.	1	2	3	4	5
168.	A menudo desearía ser el más fuerte.	1	2	3	4	5
169.	Suelo necesitar siestas o periodos de descanso extras porque me canso con facilidad.	1	2	3	4	5
170.	Me cuesta mucho mentir, aunque lo tenga que hacer para no herir los sentimientos de otros.	1	2	3	4	5
171.	Siempre pienso que las cosas saldrán bien, sea cual sea el problema.	1	2	3	4	5
172.	Me cuesta disfrutar gastándome el dinero en mi mismo, aunque tenga mucho ahorrado.	1	2	3	4	5
173.	A menudo hago mi mejor trabajo bajo circunstancias difíciles.	1	2	3	4	5
174.	Me gusta guardarme los problemas para mí.	1	2	3	4	5
175.	Tengo una imaginación muy viva y desarrollada.	1	2	3	4	5
176.	Me gusta más estar en casa que viajar o explorar nuevos lugares.	1	2	3	4	5
177.	Las relaciones de amistad intensas con las demás personas son muy importantes para mí.	1	2	3	4	5
178.	A menudo tengo el deseo de seguir siendo siempre joven.	1	2	3	4	5
179.	Me gusta leer todo lo que tengo que firmar.	1	2	3	4	5
180.	Pienso que me encontraría confiado y relajado con desconocidos, aunque me dijeran que están enfadados conmigo.	1	2	3	4	5
181.	Siento que es más importante ser afectivo y comprensivo con la gente que ser práctico e inflexible.	1	2	3	4	5
182.	Con frecuencia desearía tener poderes especiales como Superman.	1	2	3	4	5
183.	Me gusta compartir lo que he aprendido con los demás.	1	2	3	4	5
184.	Suelo considerar las situaciones difíciles como desafíos u oportunidades.	1	2	3	4	5
185.	La mayoría de la gente que conozco sólo miran por ellos mismos sin importarles quien salga perjudicado.	1	2	3	4	5
186.	Para recuperarme de enfermedades leves o situaciones de estrés necesito mucho apoyo, descanso y tranquilidad.	1	2	3	4	5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

187.	Se que existen principios en la vida que uno no puede violar sin sufrir las consecuencias a largo plazo.	1 2 3 4 5
188.	No quiero ser más rico que los demás.	1 2 3 4 5
189.	Cuando empiezo un trabajo me gusta ir lentamente aunque sea facil de hacer.	1 2 3 4 5
190.	Arriesgaria mi vida para hacer del mundo un lugar mejor.	1 2 3 4 5
191.	Cuando la gente pasa mi trabajo por alto, me obstino más en tener éxito.	1 2 3 4 5
192.	Con frecuencia desearia detener el paso del tiempo.	1 2 3 4 5
193.	Odio tomar decisiones basadas unicamente en mi primera impresion.	1 2 3 4 5
194.	Prefiero estar solo que tener que cargar con los problemas de otras personas.	1 2 3 4 5
195.	No quiero ser más admirado que el resto de la gente.	1 2 3 4 5
196.	Necesito mucha ayuda de los demás para que me enseñen a tener buenas costumbres.	1 2 3 4 5
197.	Me gusta hacer los trabajos rápidamente y después ofrecerme para hacer más.	1 2 3 4 5
198.	Me cuesta tolerar gente que es muy diferente a mí.	1 2 3 4 5
199.	Cuando alguien me hace daño, prefiero ser amable antes que intentar vengarme.	1 2 3 4 5
200.	Realmente, me gusta estar ocupado.	1 2 3 4 5
201.	Intento cooperar lo máximo posible con los demás.	1 2 3 4 5
202.	Suelo tener éxito gracias a mi ambición y a mi trabajo duro.	1 2 3 4 5
203.	Por lo general, es facil que me caiga bien gente que tiene valores distintos a los míos.	1 2 3 4 5
204.	Las buenas costumbres se han convertido en parte de mí, y me salen de forma natural y espontánea casi todo el tiempo.	1 2 3 4 5
205.	Odio cambiar mi manera de hacer las cosas aunque me digan que hay formas nuevas y mejores de hacerlas.	1 2 3 4 5
206.	Pienso que no es sabio creer en cosas que no pueden ser explicadas científicamente.	1 2 3 4 5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

207.	Estoy dispuesto a sacrificarme mucho para tener éxito.	1	2	3	4	5
208.	Me gusta imaginarme a mis enemigos sufriendo.	1	2	3	4	5
209.	Por favor redondea el número tres, es un ítem de validez.	1	2	3	4	5
210.	Me gusta prestar atención a los detalles en todo aquello que hago.	1	2	3	4	5
211.	Por lo general me siento libre para elegir lo que quiero hacer.	1	2	3	4	5
212.	A menudo me involucro tanto en lo que estoy haciendo que llego a olvidar donde estoy durante un instante.	1	2	3	4	5
213.	Me gusta que los demás sepan que me preocupo por ellos.	1	2	3	4	5
214.	La mayor parte del tiempo preferiría hacer algo arriesgado (como lanzarme en paracaídas o ala delta) antes que tener que quedarme quieto e inactivo durante unas horas.	1	2	3	4	5
215.	Debido a que suelo gastar mucho dinero de forma impulsiva me cuesta ahorrar, incluso para cosas especiales como unas vacaciones.	1	2	3	4	5
216.	A menudo cedo a los deseos de mis amigos.	1	2	3	4	5
217.	Nunca me preocupo de las cosas terribles que puedan ocurrir en un futuro.	1	2	3	4	5
218.	A la gente le resulta fácil acudir a mí en busca de ayuda, simpatía y comprensión.	1	2	3	4	5
219.	La mayoría de las veces perdono con rapidez a quien me ha hecho daño.	1	2	3	4	5
220.	Pienso que mi forma espontánea de actuar es consistente con mis metas y mis principios a largo plazo.	1	2	3	4	5
221.	Al hacer cosas, prefiero esperar a que otro tome el mando.	1	2	3	4	5
222.	Me divierte comprarme cosas.	1	2	3	4	5
223.	He tenido experiencias que me han aclarado tanto mi papel en la vida, que me han hecho sentir muy feliz y emocionado.	1	2	3	4	5
224.	Suelo respetar las opiniones de los demás.	1	2	3	4	5
225.	Mi conducta se encuentra fuertemente guiada por determinadas metas que he establecido en mi vida.	1	2	3	4	5
226.	Suele ser tonto favorecer el éxito de otra gente.	1	2	3	4	5

TCI-R

1 Falso 2 Casi todo probablemente falso 3 Igual cierto que falso 4 Casi seguro o probablemente seguro 5 Verdadero

227.	A menudo desearia poder vivir siempre.	1	2	3	4	5
228.	Cuando alguien me señala mis fallos suelo trabajar más duro para corregirlos.	1	2	3	4	5
229.	No dejaria de hacer lo que estoy haciendo solo por haber tenido varios fracasos seguidos.	1	2	3	4	5
230.	Generalmente tengo buena suerte en todo lo que intento.	1	2	3	4	5
231.	Desearia ser el/la más guapo/a de todos.	1	2	3	4	5
232.	Probablemente las experiencias místicas son solo deseos difíciles de ocurrir en la realidad.	1	2	3	4	5
233.	Los derechos individuales son más importantes que las necesidades de cualquier grupo.	1	2	3	4	5
234.	La falta de honestidad solo causa problemas si te descubren.	1	2	3	4	5
235.	Los buenos hábitos me facilitan hacer las cosas en la forma que quiero.	1	2	3	4	5
236.	Los demás y las circunstancias suelen ser los responsables de mis problemas.	1	2	3	4	5
237.	Suelo poder rendir "a tope" todo el día sin tener que esforzarme.	1	2	3	4	5
238.	Quiero ser el mejor en todo lo que hago.	1	2	3	4	5
239.	Aunque los demás me pidan que tome una decisión rápida, casi siempre pienso en todos los hechos detenidamente antes de tomarla.	1	2	3	4	5
240.	Cuando hay algo que hacer, suelo presentarme rápidamente como voluntario.	1	2	3	4	5