



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO:

"PREVALENCIA DE DEPRESIÓN ASOCIADA A USO DE INTERFERÓN-ALFA
Y RESPUESTA TERAPÉUTICA CON TRATAMIENTO A BASE DE
CITALOPRAM VERSUS BUPROPIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS C"

TESIS QUE PRESENTA

DR. CARLOS HERNANDEZ VEGA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
PSIQUIATRÍA

ASESOR DE TESIS

DR. FELIPE MARTÍN VÁZQUEZ ESTUPIÑÁN

ASESORES TEÓRICOS:

DRA. IRMA CORLAY NORIEGA
DR. DAVIS COOPER BRIBIESCA

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO:

"PREVALENCIA DE DEPRESIÓN ASOCIADA A USO DE INTERFERÓN-ALFA
Y RESPUESTA TERAPÉUTICA CON TRATAMIENTO A BASE DE
CITALOPRAM VERSUS BUPROPIÓN EN PACIENTES CON HEPATITIS C"

TESIS QUE PRESENTA

DR. CARLOS HERNANDEZ VEGA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
PSIQUIATRÍA

Asesor Metodológico

Dr. Felipe Martín Vázquez Estupiñán

Teléfono: 5521095739

E-mail: felipestupinan@yahoo.com.mx

Asesores Teóricos:

Dra. Irma Corlay Noriega¹

Dr. Davis Cooper Bribiesca²

¹Jefa del Servicio de Psiquiatría y Profesor Titular del Curso de Especialidad en Psiquiatría del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Matricula: 7340508

Teléfono: 5514517167

E-mail: irmacorlay@hotmail.com

²Médico Adscrito al Servicio de Psiquiatría del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

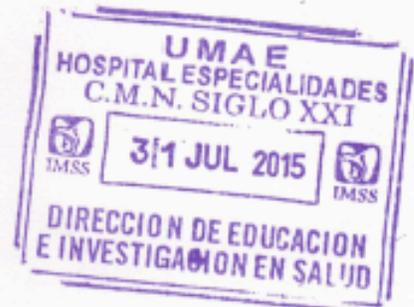
Matricula: 98374727

Teléfono: 5554090543

E-mail: coop_2000@yahoo.com

AUTORIZACION DE TESIS

COMITÉ: 3601
NUMERO DE REGISTRO:
R-2014-3601-222



Dra. Diana Graciela Menez Díaz
Jefe de la División de Educación en Salud

UMA E Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" CMN Siglo XXI

Dra. Irma Sauyen Corlay Noriega
Profesora Titular del Curso de Especialidad en Psiquiatría
UMA E Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" CMN Siglo XXI

Dr. Martín Felipe Vázquez Estupiñán
Asesor de Tesis

"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 19/12/2014

MTRO. MARTÍN FELIPE VÁZQUEZ ESTUPIÑÁN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"Prevalencia de depresión asociada a uso de Interferón-alfa y respuesta terapéutica con tratamiento a base de citalopram versus bupropión en pacientes con hepatitis C"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-222

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes desde lejos han sabido dirigirme y apoyarme incondicionalmente. A mis Profesores, Dra. Irma Corlay, Dr. Felipe Vázquez, Dra. Paty Morales, Dr. Davis Cooper, pilares fundamentales en mi formación como especialista. A Carolina, Iliá, Agustín e Iván, compañeros, amigos y colegas, con quienes conviví cuatro memorables años de mi vida. A Luis Alberto, por su comprensión, motivación y amor constantes. A los Gastroenterólogos Dr. Ricardo Sandoval, Dra. Elda Rodríguez y enfermera Lety Casillas, por su disposición y apoyo en este proyecto de tesis. A los pacientes de psiquiatría y a todos aquellos que se dedican a tratarlos y cuidarlos.

INDICE

Resumen.....	8
Datos de la tesis.....	9
Introducción.....	10
Marco teórico.....	11
Justificación.....	25
Pregunta de investigación.....	26
Objetivos.....	26
Hipótesis.....	27
Sujetos, materiales y métodos.....	27
Resultados.....	39
Discusión.....	49
Conclusiones.....	52
Referencias bibliográficas.....	54
Anexos.....	61

“PREVALENCIA DE DEPRESIÓN ASOCIADA A
USO DE INTERFERÓN-ALFA Y RESPUESTA
TERAPÉUTICA CON TRATAMIENTO A BASE DE
CITALOPRAM VERSUS BUPROPIÓN EN
PACIENTES CON HEPATITIS C”

RESUMEN

“Es bien conocida la relación existente entre la administración de interferón alfa y presencia de sintomatología afectiva secundaria. Se realizó un estudio Descriptivo, longitudinal, experimental, prospectivo en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI del IMSS, con el objetivo de determinar la prevalencia de depresión en pacientes con hepatitis C en tratamiento con Interferón alfa, y evaluar la respuesta con la administración de citalopram versus bupropión como tratamiento antidepresivo, objetivándose mediante la aplicación de escala de Hamilton para depresión. Se encontró que la prevalencia de depresión en nuestra muestra de pacientes fue del 47%. Se observó una respuesta antidepresiva mas favorable con bupropión en comparación con citalopram ($p = <0.05$). Bupropión redujo significativamente los síntomas de ansiedad ($p = 0.027$) y melancolía ($p = 0.011$), mientras que citalopram fue mas efectivo en reducción de síntomas somáticos ($p = 0.007$).

Con el presente estudio se concluyó que bupropión es mejor que citalopram para el tratamiento de depresión asociada a administración de Interferón-alfa en pacientes con hepatitis C, esto es relevante ya el uso de bupropión en esta población solo había sido presentado en la literatura como reporte de casos, nunca comparándosele con otro medicamento antidepresivo”.

palabras clave: Hepatitis C, Interferón alfa, depresión, citalopram, bupropión.

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido Paterno:	Hernández
Apellido Materno:	Vega
Nombre:	Carlos
Teléfono:	55 5503 3943
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina
Carrera:	Curso de Especialización en Psiquiatría
No. De Cuenta:	512212308
2. DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido Paterno:	Vázquez
Apellido Materno:	Estupiñán
Nombre:	Martín Felipe
	Corlay
	Noriega
	Irma Sauyen
	Cooper
	Bribiesca
	Davis
3. DATOS DE LA TESIS	
Título:	"Prevalencia De Depresión Asociada A Uso De Interferón-Alfa Y Respuesta Terapéutica Con Tratamiento A Base De Citalopram Versus Bupropión En Pacientes Con Hepatitis C"
No. De paginas	67
Año:	2015
Número de registro:	R-2014-3601-222

INTRODUCCION

La hepatitis C como un problema de salud presenta una prevalencia mundial de 185 millones de infectados.¹² El principal tratamiento en México se realiza a base de Interferón alfa en combinación con ribavirina, el primero, una citocina proinflamatoria cuya función es la estimulación del sistema inmunológico, la segunda, un fármaco que inhibe el procesamiento del ARN viral, impidiendo la replicación.¹⁸

Existen reportes en la literatura, que refieren aproximadamente entre el 20 y 50% de los pacientes que reciben tratamiento crónico con INF alfa presentan depresión clínicamente significativa.^{3,20,35} La etiología de la depresión inducida por INF α es multifactorial, incluyéndose la disminución de serotonina, activación de otras citocinas con efecto proinflamatorio e hiperactivación del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal.²³

Actualmente son múltiples los estudios que avalan al eficacia del citalopram como un antidepresivo de primera elección en personas con depresión inducida por interferón-alfa,²⁶ sin embargo, existen pocos reportes de casos de pacientes con respuesta terapéutica utilizando bupropión, fármaco con alto nivel de seguridad en estos pacientes. Los resultados administrando este medicamento han sido satisfactorios, con remisión total de los síntomas depresivos en un tiempo promedio de 20 semanas.^{33,34}

En el presente trabajo se describe la prevalencia de depresión en pacientes con hepatitis C en tratamiento a base de interferón alfa en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS y se compara la eficacia de tratamiento antidepresivo a base de citalopram y bupropión.

MARCO TEORICO

El sistema inmune constituye una pieza clave en la supervivencia del ser humano en la tierra, siendo la principal barrera que nos mantiene a salvo de las constantes embestidas que la propia naturaleza nos da, solo por el hecho de existir como especie. Indispensable para el mantenimiento del medio interno, la ciencia actual hace uso de múltiples estrategias para reforzar las características naturales de nuestro sistema inmunológico, ya que al ser el primero en inducir respuesta de reparación, evitar la infección e incluso modular otros órganos, ha sido blanco de numerosos campos de estudio, no solo en lo concerniente a su función como el encargado de mantener libre de patógenos al ser humano, sino su reciente vinculación con otros procesos en los cuales hasta hace pocos años no se sabía su participación.

Ha habido un gran auge en el estudio de el sistema inmune en especial su división innata en el funcionamiento cerebral, por ejemplo, es ahora bien conocido el papel que juega la inflamación crónica en la patogénesis de trastorno

neurrológicos y conductuales, incluyendo la depresión¹. En la actualidad se sabe la importante contribución de las citocinas, polipéptidos secretados por las células del sistema inmunológico, con capacidad de funcionar en cascada, es decir, cuando una citocina es producida por una célula determinada, este compuesto actuará ya sea de manera parácrina o endocrina estimulando a otras células para la síntesis de otras citocinas, activando mensajeros intracelulares en la célula blanco, influyendo en la diferenciación, proliferación, actividad y supervivencia de las células inmunológicas. Algunas citocinas pueden tener acciones proinflamatorias y otras antiinflamatorias, de acuerdo con el microambiente donde se encuentran. Entre las citocinas proinflamatorias tenemos las IL 1,2,6,7, y el factor de necrosis tumoral (TNF); mientras que entre las antiinflamatorias se conocen las IL 4,10,13 y al factor transformador de crecimiento B (FTCb). Debido a que una misma citocina puede ser sintetizada por diferentes células, no es posible clasificarlas de acuerdo a su precedencia; en cuanto a su función biológica, se han clasificado en interleucinas, factores de necrosis tumoral, quimiocinas, interferones y factores de crecimiento mesenquimal^{2,3}. Las citocinas son mediadores inflamatorios necesarios para conducir la respuesta inflamatoria hacia las regiones de infección y lesión, favoreciendo la cicatrización apropiada de la herida. Otro efecto recientemente estudiado de las citocinas, es su papel como participantes relevantes en el neurodesarrollo, neuroplasticidad, sinaptogénesis y arborización dendrítica³. Hasta aquí podemos deducir la importancia que tienen las citocinas para la supervivencia del ser humano, lo que las convierte en sustancias fundamentales

para su homeostasis, sin embargo, un desequilibrio en las citocinas, de acuerdo a si su acción es aguda o bien si tiende a la cronicidad puede conducir no solo a fallas esperadas en el sistema inmunológico, sino también a nivel cerebral, repercutiendo en las manifestaciones conductuales y afectivas de los individuos, siendo estas últimas características a las que nos enfocaremos en este estudio. Se ha observado que la exposición breve a citocinas ocasiona cambios conductuales a los que se le ha llamado “conducta de enfermedad” caracterizada por la presencia de anhedonia, anorexia, alteraciones en el patrón de sueño, fiebre, y disminución de la interacción social. Estos cambios se han relacionado con estrategias de sobrevivencia, ya que están encaminadas a conservación de energía para el combate de las infecciones o bien para la regeneración de tejidos dañados⁴. En cambio, cuando hay una exposición cerebral crónica sostenida a citocinas, se presentan alteraciones en la función de los neurotransmisores con la consiguiente disregulación en la conducta que puede incluso llevar a la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas, en especial depresión. Debido a esto, los pacientes con incremento en las citocinas inflamatorias debido a enfermedades crónicas, o bien a la administración terapéutica de estas sustancias se han correlacionado con el incremento en las tasas de depresión⁵.

Aun no se define por completo como es que las interleucinas contribuyen en la etiología de la depresión, pero se han estudiado varios mecanismos, entre ellos la oxidación de la tetrahidrobiopterina la cual funciona como co-factor para la

síntesis de monoaminas, la disminución de transportadores vesiculares de monoaminas, la inducción de la síntesis de transportadores de serotonina, disminuyendo el tiempo de exposición de este neurotransmisor en el espacio sináptico, la disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro que conlleva a menor neuroplasticidad, disminución en la sinaptogénesis y en la arborización dendrítica. Se ha estudiado también la asociación de estas citocinas con alteraciones en el sistema glutamatérgico, por ejemplo, se sabe estas sustancias incrementan la indolamina-2,3-dioxigenasa cuya acción es catabolizar al triptófano en kinurenina, y los metabolitos de este compuesto, el ácido kinurénico y quinolínico antagonizan algunos receptores glutamatérgicos, pero también activan a los tipo NMDA, producen incremento de la liberación de glutamato e inhiben la bomba de recaptura de este, ocasionando de tal manera una sobreexposición celular a este neurotransmisor, con la subsecuente citotoxicidad glutamatérgica mediada por calcio.

Se ha evidenciado la aparición de síntomas neuropsiquiátricos inducidos por la administración crónica de citocinas como el interferón alfa, una citocina antiviral y antiproliferativa usada en algunas enfermedades infecciosas como la hepatitis C. Estas manifestaciones son producidas directamente por los efectos de esta sustancia en el cerebro, pero también debido a que su administración, induce la producción de otras interleucinas asociadas fuertemente con depresión, como la IL-1 y la IL-6.³

La formación de nuevas neuronas en el cerebro adulto, proceso llamado neurogénesis, ha sido implicado fuertemente en la depresión. Actualmente sabemos la importancia del sistema inmunológico en la neurogénesis, en especial, en relación a la activación de microglía y células similares a macrófagos dentro del cerebro; mas aun, se ha vinculado la inducción de IL-1 con una supresión en la neurogénesis hipocampal, probablemente vinculada con la supresión que ejerce esta interleucina con la vía de señalización del NFkB, siendo de tal manera, la administración crónica de la interleucina interferón, el iniciador de la cascada que echa a andar al sistema inmune, ocasionando disfunción a nivel cerebral, por ejemplo en el sistema límbico, llevando a la aparición de sintomatología depresiva en pacientes con regímenes farmacológicos donde se administran de manera exógena dosis elevadas de interferones.^{6,4}

Depresión en enfermedades crónicas

La depresión es un trastorno multicausal que se ha asociado con el riesgo de desarrollar múltiples trastornos médicos severos, por ejemplo, incrementa al doble el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, incrementa 1.8 el riesgo de eventos vasculares cerebrales, 2.1 veces el riesgo de enfermedad de Alzheimer, 4-6 veces para epilepsia y hasta en un 60% para diabetes.¹³

La depresión comparte mecanismos moleculares que también se ven involucrados en otros padecimientos, como la obesidad, pobre control glicémico,

hipertensión arterial, aterosclerosis, hipercoagulabilidad, disregulación de las hormonas tiroideas, en la vasopresina y en la liberación de ACTH, entre otras.^{8,9,10}

Como se menciona anteriormente, la depresión predispone de manera clara a la presencia de enfermedades crónicas, sin embargo, esto puede darse de manera inversa; es decir, la presencia de enfermedades crónicas, en especial las inflamatorias, pueden ocasionar síntomas de un cuadro depresivo. Esto ha sido vinculado con la presencia de citocinas inflamatorias, tales como el interferón alfa, que es una proteína liberada por las células al estar en contacto con antígenos y que actúan como mediadores celulares.¹¹ En la terapéutica médica, este hecho protector natural se ha utilizado como tratamiento exógeno para combatir la infección hepática por el VHC.

Depresión y uso de interferón-alfa en pacientes con hepatitis C

Se calcula que en el mundo existen aproximadamente 185 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C. Si bien, hasta un 45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de 6 meses sin necesidad de tratamiento, en la actualidad siguen muriendo entre 300 y 500 000 personas anualmente por enfermedades hepáticas relacionadas a este virus.¹²

la infección por el virus de la hepatitis C es una de las principales causas de enfermedad hepática alrededor del mundo, así como la causa etiológica más común de hepatopatía crónica en los Estados Unidos.¹³ A la fecha, no existe una vacuna que otorgue protección contra el virus.

El virus de hepatitis C es un virus de RNA para el que se han descrito 6 genotipos y más de 50 subtipos,¹⁴ predominando en México el genotipo 1b, que es el más resistente a interferón y ribavirina.¹⁵

En nuestro país, la prevalencia de hepatitis C se encuentra alrededor del 1.4%, siendo significativamente diferente en el norte (2.0%) que el sur (1.5%) y el centro del país (1.1%)¹⁶ observado una importante distribución diferencial de grupos de edad asociada a una determinada infección viral. Se realiza de manera más frecuente el diagnóstico de hepatitis C en adultos entre 40 y 50 años¹⁷. A partir del año 2000, se empieza a informar sobre la prevalencia de hepatitis C en México, siendo hasta el año 2007 el 6% de todas las hepatitis virales detectadas, lo que corresponde casi el doble en comparación con los casos de hepatitis B. La principal causa de transmisión del VHC es la horizontal, a través de contacto con fluidos biológicos y material quirúrgico contaminado. Su dispersión se da de una manera masiva a partir de la década de 1970, correspondiendo al incremento de la realización de cirugías obstétricas, este es el motivo por el cual la infección es más frecuente en mujeres que en hombres. El diagnóstico de la hepatitis C habitualmente se realiza en etapas avanzadas de

la enfermedad, cuando hay manifestaciones clínicas de cirrosis y el paciente no ha estado expuesto a otros agentes etiológicos probables, como el etilismo.

Cuando hay una infección viral, endógenamente hay producción de interferón alfa por los leucocitos, cuya finalidad es limitar la replicación viral.

En la actualidad, el tratamiento para la Hepatitis C es fundamentalmente con antivirales e inmunomoduladores, como la ribavirina y el interferón alfa respectivamente¹⁸. Esta citocina proinflamatoria recombinante se ha asociado con efectos adversos en la salud mental, empeoramiento en la calidad de vida, incremento en el riesgo de suicidio y discontinuación del tratamiento. La mayoría de los pacientes desarrollan fatiga e hiporexia durante el tratamiento con interferón, estos síntomas pueden ser severos, pero habitualmente tolerables.¹⁹

Existen reportes en la literatura, que aproximadamente entre el 20 y 50% de los pacientes quienes reciben tratamiento crónico con interferón-alfa presentan depresión clínicamente significativa, caracterizada por ideación suicida, abulia, aislamiento social, sentimientos de culpa, anhedonia, irritabilidad, ansiedad y llanto.^{3,20,35}

Los efectos adversos neuropsiquiátricos del interferón-alfa, incluyendo la depresión, parecen estar relacionados con la dosis y la duración del tratamiento. En realidad, la aparición de los síntomas depresivos no ocurren inmediatamente,

toman tiempo en presentarse, teniendo su máxima incidencia entre las semanas 8 y 12 después de haberse iniciado el tratamiento.²¹

Técnicamente, la depresión que se presenta durante el tratamiento con interferón debería ser llamada mas apropiadamente según el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales de la asociación psiquiátrica americana en su quinta edición como “Trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento”²²

Aun queda mucho por estudiar en relación a los cambios que ocasiona la administración de interferón-alfa los cuales convergen en la aparición de síntomas depresivos. Buena parte de la atención en los mecanismos moleculares de la depresión y la administración de este medicamento se ha centrado en la enzima indoleamina 2,3 disoxigenasa (IDO), la cual se encarga de desdoblar el triptófano, que es el aminoácido precursor de la serotonina, así como el resultante metabolito llamado kinurenina, el cual sigue dos posibles vías metabólicas: la primera consiste en convertirse en ácido kinurénico en los astrocitos, la segunda, metabolizarse a acido quinolínico en la microglía. Este ultimo compuesto favorece la liberación de glutamato a través de la activación de los receptores N-metil-D-aspartato, ocasionando citotoxicidad, con las subsecuentes manifestaciones afectivas propias de un cuadro depresivo. Otro efecto de la administración de interferón-alfa, es la afección de la vía metabólica, en la cual se ve involucrado otro neurotransmisor: Se ha demostrado que la

administración continua de esta citocina disminuye las concentraciones de tetrahidrobiopterina (BH4), un cofactor para la síntesis de la dopamina, lo que conlleva a la baja de esta sustancia. La causa directa de esto se debe a que el interferón-alfa induce una estimulación de óxido nítrico, mismo que ocasiona incremento en las concentraciones de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, los cuales presentan alta afinidad por la BH4, oxidándola y desactivándola. La administración de interferón-alfa también puede influir en la recaptura de monoaminas; por ejemplo se ha demostrado que su presencia incrementa sustancialmente la recaptura de serotonina. En conjunto, con la influencia del interferón-alfa en la síntesis de monoaminas, este incremento en la recaptura de dichas sustancias contribuyen a una disminución de la disponibilidad de estos neurotransmisores, originando la aparición de cuadros depresivos.

A nivel neuroendocrino, se ha observado que la administración prolongada de interferón-alfa se ha asociado con un desarrollo tardío de depresión. La exposición prolongada a esta citocina ocasiona un incremento persistente en la concentración de hormona liberadora de corticotropina (CRH), llevando a un estado de hiperproducción de hormona adrenocorticotrófica, que induce a su vez la producción de altas cantidades de cortisol. Son bien sabidas las funciones antiinflamatorias de este glucocorticoide, cabe hacerse la pregunta entonces ¿si las altas cantidades de interferón-alfa ocasionan una hiperactividad del eje HHS, por qué estas concentraciones de cortisol no suprimen por retroalimentación negativa esta cascada inflamatoria? La respuesta parece contestarse de la siguiente forma: el interferón-alfa al igual que otras citocinas

inducen una resistencia del receptor citoplasmático de cortisol a su ligando, ocasionado por una alteración en la translocación del complejo receptor-cortisol del citoplasma al núcleo, inhibiendo la unión de este receptor activado al ADN. Otro efecto que potencializa la explicación dada, se debido a que las citocinas inhiben la síntesis de receptores de glucocorticoides en su forma activa, incrementando la síntesis de estos en su forma inactiva.²³

Aproximadamente entre el 75 y 85% de los pacientes quienes presentan depresión durante el tratamiento con interferón-alfa responden bien al tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina, con resolución de la mayoría de los síntomas en un promedio de 4-8 semanas¹⁹. Una excepción es la fatiga, la cual persiste a pesar de manejo con estos psicofármacos, siendo en ocasiones necesario administrar psicoestimulantes como el metilfenidato y modafinil para lograr mejoría.^{24,25}

Hay cierto riesgo de usar ISRS al igual que otros antidepresivo para el manejo de depresión ocasionada por uso de interferón-alfa. En primer lugar, la afección hepática subyacentes puede alterar la farmacocinética de muchos medicamentos, incluyendo la mayoría de los antidepresivos. Como resultado de los señalado, los niveles plasmáticos de estos medicamentos pueden incrementarse mas de lo esperado, ocasionando efectos adversos y toxicidad. Una excepción a esto es el uso de citalopram, el cual ha mostrado ser efectivo en el manejo de la depresión en pacientes con hepatitis C, pero a la inversa de

lo que sucede con otros ISRS, hay evidencia de que los niveles plasmáticos de este fármaco tiende a disminuir en pacientes con tratamiento a base de interferón-alfa, también se ha demostrado que el uso de este antidepresivo no empeora las pruebas de funcionamiento hepático, lo cual sugiere que este medicamento podría ser seguro en pacientes con hepatitis C bajo tratamiento con interferón-alfa; aun así, se deberá iniciar con dosis bajas e ir incrementando progresivamente ya que debido a los efectos neurotóxicos del Interferón-alfa, el sistema nervioso es mas sensible a los efectos secundario inducidos por psicotrópicos.²⁶

A pesar de un tratamiento con dosis adecuadas de ISRS, solo el 30-55% de los pacientes con depresión presentan remisión sintomatológica.^{27,28} Este grupo de antidepresivos, como su nombre lo indica, actúan selectivamente sobre la serotonina; sin embargo, este no es el único neurotransmisor involucrado en la etiología de la depresión. Actualmente conocemos el papel de la norepinefrina en la neurobiología de los síntomas depresivos y la respuesta al tratamiento con psicofármacos que actúen a nivel de esta substancia, pero debido a las posibles interacciones farmacológicas y al metabolismo hepático de estos fármacos, no se han recomendado aun como opción terapéutica, a excepción de la desvenlafaxina, un antidepresivo inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina, la cual no ha demostrado alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con hepatitis C quienes reciben manejo con interferón alfa. Con el uso de este medicamento solo se observa mejoría

en el insomnio y la irritabilidad, con pobre respuesta a los síntomas afectivos, mismos que mejoran solo únicamente después del término de la terapia con interferón-alfa, por lo que la desvenlafaxina no se considera de primera elección para el manejo de la depresión inducida por administración de interferón en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.²⁹

Mientras que estos dos grupos de fármacos expuestos actual a nivel de serotonina y norepinefrina, existen evidencias que sugieren la relación de un tercer neurotransmisor, la dopamina, como una monoamina con un papel importante en el la etiología de la depresión, por lo tanto, puede ser blanco de tratamiento con fármacos que actúen a este nivel.³⁰

Recientemente, el bupropión ha mostrado ser un potente inhibidor del transportador de norepinefrina, propiedad que comparte con los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina, sin embargo, aunque aun no se conoce del todo el mecanismo de acción a nivel dopaminérgico, se sabe que este fármaco posee propiedades que actúan bloqueando la recaptura de dopamina, sin acción serotoninérgica importe, así como carente de acción inhibitoria sobre las monoaminooxidasas.³¹ En la actualidad, la FDA ha aprobado el uso de Bupropión para tratamiento de trastorno depresivo mayor, trastorno afectivo estacional y adicción a nicotina, esta ultima indicación es justificada ya que se ha evidenciado que la administración de este medicamento incrementa la neurotransmisión de

dopamina en el lóbulo frontal. Otros usos no aprobados por la FDA incluyen el tratamiento de la depresión bipolar, debido a la poca evidencia de viraje hacia manía o hipomanía; como tratamiento de segunda línea del TDAH en adultos, y manejo de la disfunción sexual ocasionada por el uso de ISRS.³²

Únicamente se han reportado dos artículos del uso de bupropión para tratamiento de depresión asociada a uso de interferón-alfa en pacientes con hepatitis C. Ambos se tratan de reportes de caso, los dos publicados en el 2004. El primero de ellos, de una mujer de 43 años de edad con depresión severa asociada a uso de interferón-alfa. A esta paciente se le expusieron detalladamente los posibles efectos secundarios del uso de ISRS (sobre todo la posibilidad de ganancia de peso), por lo que se rehusó a inicio de tratamiento con estos fármacos, accediendo a tratamiento a base de bupropión. La dosis inicial fue de 150 mg/día, con incremento posterior a 350mg/día, con lo que se logró remisión de los síntomas, sin efectos secundarios, ni alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.³³ El otro reporte de caso, de una mujer en la 4ª década de la vida, con depresión inducida por uso de INFa como tratamiento de infección por hepatitis C. El tratamiento constó de bupropión a dosis inicial de 150 mg/día, con incremento a 300 mg/día. Este régimen de tratamiento evidenció mejoría significativa de los síntomas a los 20 días de iniciado el tratamiento.³⁴

En ambos casos arriba mencionados, no se evidenció alteración en la función hepática en pacientes con infección con virus del hepatitis C ni alteraciones en la coagulación. Un hecho importante que hay que tener en cuenta, es que muchos pacientes con daño hepático presentan riesgo de sangrado, debido principalmente a la alteración en la síntesis hepática de factores de coagulación. El bupropión, a diferencia de los ISRS, no influye en la serotonina, misma que tiene una vinculación con la agregación plaquetaria, relacionándose por lo tanto el uso de ISRS con mayor propensión a hemorragias, cosa que no sucede con el bupropión, por lo tanto, es el antidepresivo de elección en pacientes deprimidos con riesgo incrementado de sangrado.

JUSTIFICACION

Con este trabajo se pretende realizar una comparación del surgimiento de síntomas depresivos en pacientes a quienes se administra de manera exógena citocinas proinflamatorias como es el interferón-alfa el cual forma parte del manejo antiviral para individuos en tratamiento por hepatitis C y compararlo con aquellos pacientes a quienes no se tratan con este esquema, así como identificar cual es la respuesta clínica ante dos grupos diferentes de psicofármacos con antidepresivos y que mediante esto, se logre un mejor pronóstico en la salud general de la población de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C en seguimiento en esta Unidad Médica.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de depresión en pacientes que padecen hepatitis C que se encuentran con tratamiento a base de Interferón-alfa en seguimiento en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, y a que tipo de psicofármaco antidepresivo: citalopram a dosis de 20 mg/día o bupropión 150mg/día, presentan mejor respuesta terapéutica?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia de depresión en pacientes adultos con hepatitis C que se encuentran en tratamiento con interferón-alfa en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI así como la eficacia y respuesta sintomatológica obtenida con la administración de tratamiento a base de citalopram versus bupropión como fármacos antidepresivos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar la frecuencia con la que se presenta depresión en pacientes con tratamiento a base de interferón-alfa como terapia para hepatitis C en

comparación con aquellos pacientes cuyo manejo no incluye la administración de Interferón-alfa.

- Evaluar el porcentaje de respuesta a tratamiento con un ISRS (citalopram) y un inhibidor de la recaptura de noradrenalina-dopamina (bupropión) en pacientes deprimidos en manejo con interferón-alfa.

HIPOTESIS

Los pacientes con hepatitis C tratados con interferón alfa pueden desarrollar un cuadro depresivo, estos pacientes tratados con citalopram ó bupropión mejorarán los síntomas afectivos con la consiguiente adherencia al tratamiento, obteniendo un mejor control en la salud.

SUJETOS, MATERIALES Y METODOS

Tipo de estudio

Estudio Descriptivo, longitudinal, experimental, prospectivo

Universo de trabajo

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes con diagnostico de hepatitis C que se encontraban o que iniciaron tratamiento a base de interferón-alfa, en la

consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo de noviembre de 2014 a abril de 2015. Se obtuvo un grupo control mediante aleatorización simple el cual se integró a base de pacientes con el diagnóstico de hepatitis C, que no se encontraban en tratamiento con interferón-alfa. Se llevó a cabo en ambos grupos una entrevista semiestructurada dirigida en base a los criterios del DSM 5 para trastorno depresivo, así como aplicación de escala de Hamilton para depresión en su versión de 17 ítems (HAM-D) que representó nuestra medición basal. A los pacientes del grupo en tratamiento con interferón-alfa se dio seguimiento realizando escalas subsecuentes HAM-D cada 4 semanas durante un periodo de 12 semanas, en caso de detectar presencia de trastorno depresivo, se inició tratamiento de manera no ciega debido a que el investigador entregó recetas a cada uno de los participantes en el estudio, para ser surtidas en la farmacia del hospital sede, dicho tratamiento se realizó a base de citalopram o bupropión, asignándose uno u otro de los medicamentos mediante un proceso de aleatorización por bloques, utilizando una tabla de números aleatorios (anexo 6) dándose seguimiento a las 2 semanas (con intención de corroborar tolerancia y apego farmacológico), 4 semanas (mínimo de tiempo esperado en el cual se puede observar respuesta farmacológica) 8 y 12 semanas.

Tamaño de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis C que se encontraban o que iniciaron tratamiento con interferón-alfa en un periodo de 6 meses, que aceptaran participar en el estudio y que permanecieron en seguimiento en consulta externa en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se obtuvo un grupo control el cual se integró por pacientes en seguimiento debido a hepatitis C sin tratamiento con interferón-alfa cuya n se correlacionó con la n de los pacientes en tratamiento farmacológico.

Selección de la muestra

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico establecido de hepatitis C en seguimiento por el servicio de Gastroenterología de esta Unidad Médica.
2. Hombres y mujeres sin importar grupo etario ni grado de lesión hepática producida por la presencia de hepatitis C.
3. Que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de hepatitis que no sea del tipo C.

2. Pacientes con trastorno psiquiátrico grave, presente previo a realizar diagnóstico de hepatitis C.
3. Pacientes quienes se encontraban con tratamiento a base de antidepresivos.
4. Pacientes con consumo de sustancias psicoactivas durante el periodo en que se llevó a cabo el estudio.

Criterios de eliminación

1. Pacientes habiendo aceptado inicialmente el ingreso al protocolo, durante el periodo de estudio desearon dejar de participar
2. Pacientes quienes una vez iniciado el tratamiento psicofarmacológico, lo abandonaron ya sea por indicación del médico tratante o por iniciativa propia.
3. Pacientes que dentro del protocolo no acudieron más a consulta con los servicios involucrados en el estudio.

INSTRUMENTOS

- Escala de Hamilton para la depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

Escala de Hamilton para la depresión, instrumento heteroaplicado, su versión abreviada consta de 17 ítems³⁶, recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos. La validación de la versión castellana se realizó en 1986 por Ramos-Brieva³⁷. Evalúa el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo: melancolía; ansiedad, síntomas somáticos, conducta motora y sueño. El marco de referencia temporal es en el momento de la entrevista excepto para algunos ítems, como los de sueño, los cuales se exploran dos días previos. Cada ítem tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 o de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Los puntos de corte que se utilizan son:

- 0-7: no depresión
- 8-13: depresión menor
- 14-18: depresión moderada
- 19-22: depresión severa
- >23: depresión muy severa

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DESCRIPCION DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Cuantitativa discreta: numero de años
Sexo	Según sexo biológico de pertenencia: masculino y femenino	Cualitativa nominal: 1: masculino 2: femenino
Escolaridad	Periodo de tiempo que dura la estancia de una persona en una escuela para recibir enseñanza	Cualitativa ordinal: 1: primaria o menor 2: Secundaria o preparatoria 3: licenciatura 4: Técnica
Ocupación	Actividad que ejerce actualmente el sujeto en estudio	Cualitativa nominal 1:veterinario 2:ama de casa 3:empleado 4:guardia de seguridad 5:pensionado 6:fotografo 7:interprete traductor 8: taxista 9:docente 10:ingeniero

		11:enfermero 12:técnico dental 13: administrador
Residencia	Lugar geográfico donde habita el individuo	Cualitativa nominal 1:DF y área metropolitana 2:Cuernavaca 3:Queretaro 4:Chiapas 5:Acapulco
Estado civil	Condición de un individuo en lo que respecta a sus relaciones con la sociedad	Cualitativa nominal 1:soltero 2:casado/unión libre 3:divorciado 4:viudo
Tratamiento con Interferón-alfa	Prescripción actual de tratamiento con interferón-alfa como tratamiento para VHC	Cualitativa nominal 1:si 2:no
Semana de tratamiento con Interferón –alfa	Tiempo en semanas en las cuales se ha aplicado interferón-alfa	Cuantitativa discreta Número de semanas
Escala de HAM para depresión	Se valora en 17 ítems, cada uno se cuantifica de 0-2 o de 0-4 según corresponda. La	Cuantitativa discreta Se califica según el puntaje obtenido: 0-7: sin depresión, 8-

	puntuación total menor es de 0 y la mayor de 53	13:depresión ligera/menor, 14-18: depresión moderada, 19-22: depresión severa ≥23: depresión muy severa
Presencia de depresión	El individuo actualmente manifiesta sintomatología depresiva con un puntaje en escala de HAM ≥7	Cualitativa nominal 1: si 2: no
Tratamiento antidepresivo	Uso de cualquiera de los 2 antidepresivos en caso de presencia de depresión en individuos con Interferón-alfa.	Cualitativa nominal 1: bupropión 2: citalopram
Uso de analgésicos	Uso de medicamentos analgésicos para síntomas secundarios a uso de interferón-alfa	Cualitativa nominal 1: si 2: no
Uso de betabloqueadores	Uso de betabloqueadores para tratamiento de hipertensión portal por	Cualitativa nominal 1: si 2: no

	daño hepático	
Uso de otros fármacos	Administración de otros medicamentos para otras patologías comórbidas	Cualitativa nominal 1: si 2: no
Presencia de síntomas ansiosos	Puntaje ≥ 1 en los ítems 9,10 y 11 de escala de HAM	Cuantitativa discreta Puntaje obtenido
Presencia de síntomas melancólicos	Puntaje ≥ 1 en los ítems 1,2 y 3 de la escala de HAM	Cuantitativa discreta Puntaje obtenido
Presencia de insomnio	Puntaje ≥ 1 en los ítems 4,5 y 6 en la escala de HAM	Cuantitativa discreta Puntaje obtenido
Presencia de síntomas de conducta motora	Puntaje ≥ 1 en los ítems 7 y 8 de la escala de HAM	Cuantitativa discreta Puntaje obtenido
Presencia de síntomas somáticos	Puntaje ≥ 1 en los ítems 12,13,14,15,16 y 17 de la escala de HAM	Cuantitativa discreta Puntaje obtenido

ANALISIS ESTADISTICO

Se elaboró una base de datos en Excel, la cual se transfirió al Software Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS). Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó la estadística descriptiva (media, promedio, desviación estándar), así como estadística analítica para pruebas no paramétricas relacionadas (Rangos de Wilcoxon y prueba de Friedman)

De acuerdo a nuestras categorías de análisis, se usaron los puntajes generales de la escala de Hamilton, así como el puntaje específico para los diversos grupos sintomatológicos valorados con esta escala y se compararon con los tratamientos asignados con uno u otro de los medicamentos antidepresivo (bupropión y citalopram).

Se analizaron los resultados utilizando como variable independiente el tratamiento farmacológico, y como variable dependiente el diagnóstico de depresión, también el puntaje general y específico por grupo de síntomas medidos con la escala de depresión de Hamilton.

Los textos, cuadros y gráficos fueron procesados en computadora con sistema Mac, utilizando los programas de Word, Excel (versión 2011) y SPSS (versión 21).

ASPECTOS ETICOS

El presente estudio se respetaron cabalmente los puntos generales contenidos en la declaración de Helsinki como propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos. Este proyecto de investigación fue previamente sometido a comité de ética, siendo aprobado, y firmando consentimiento informado por el paciente, donde se declaró también la privacidad y confidencialidad de los datos, y de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, la Ley General de Salud, reglamentaria del párrafo tercero del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, en base al título segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, artículo 17 que considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, se clasifica como categoría III; es decir, investigación con riesgo mayor que el mínimo, ya que es un ensayo con medicamentos que emplean métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos, cuyos fármacos, asignados por el artículo 65 del Capítulo II de este Reglamento, De la Investigación Farmacológica, en relación a actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, los medicamentos usados en esta investigación, son medicamentos registrados y aprobados para su venta, investigándose su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de

administración diferentes de las establecidas. En la actualidad no existe una indicación precisa del uso de estos fármacos como tratamiento en depresión asociada a uso de sustancias o medicamentos, sin embargo, se han realizado múltiples estudios internacionales donde se ha probado su seguridad y eficacia en trastorno depresivo asociado específicamente a uso de interferón alfa, por lo cual, estos medicamentos son totalmente seguros en esta población de pacientes.

Para la realización de este estudio, se solicitó la participación voluntaria de los pacientes, así como la firma de consentimiento informado.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Recursos humanos

1 residente de la Especialidad de Psiquiatría

Médicos del Servicio de Gastroenterología

1 Asesor Teórico y dos Metodológicos

Recursos materiales

Lápices, fotocopias de cuestionario sociodemográfico, escalas de evaluación.

Carpetas para organización. Fármacos (citalopram y bupropión). La valoración psiquiátrica se realizó en consultorios del Servicio de Gastroenterología y Psiquiatría acorde a las necesidades de los servicios.

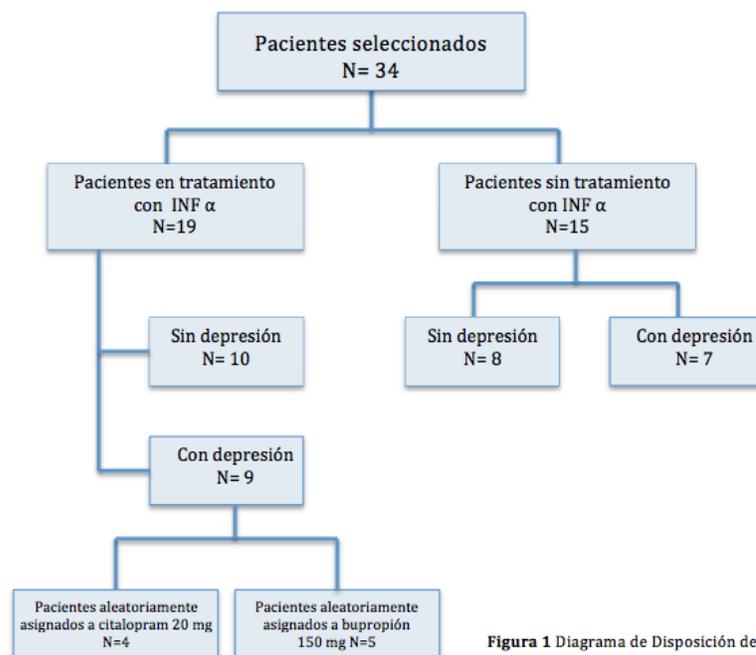
Recursos financieros

Los recursos de papelería fueron cubiertos por el investigador. Los fármacos incluidos en el estudio fueron necesarios y se realizó indicación por el Servicio de Psiquiatría, siendo aportados por el Instituto Mexicano del Seguro Social, ya que se encuentran dentro de su cuadro básico de medicamentos.

RESULTADOS

Grupo de estudio.

Se incluyeron en el estudio 34 pacientes (41.2% masculinos y 58.8% femeninos) con diagnóstico de hepatitis C en manejo en la clínica de Hígado perteneciente al servicio de gastroenterología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI. El 57.9% de estos sujetos (N=19) se encontraban en tratamiento con interferón alfa y 42.1% (N=15) no eran candidatos a este manejo. De los pacientes en tratamiento a base de interferón alfa, 47% (N=9) presentaron datos clínicos y puntaje en escala HAM-D compatibles con un episodio de depresión de leve a grave, mientras que el 53% (N=10) no presentaron datos de depresión. El 46% de los pacientes sin tratamiento con interferón alfa puntuaron compatibles para depresión en la escala HAM-D.



Del total de la muestra obtenida, 9 (26.5%) fueron aleatorizados para iniciar alguno de los dos esquemas de tratamiento antidepresivo, y 25 de ellos (73.5%) fueron asignados al grupo control ya que no se dio seguimiento en este estudio, sin embargo, se debe realizar la aclaración que los pacientes que puntuaron para depresión y que no se encontraban en tratamiento con interferón alfa, fueron remitidos mediante interconsulta al servicio de psiquiatría para valoración de inicio de tratamiento especializado. El total de los pacientes incluidos inicialmente concluyeron satisfactoriamente las 12 semanas de tratamiento farmacológico.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 52.4 ± 12.3 años; la mayoría de los pacientes con una escolaridad secundaria y/o preparatoria (figura 2).

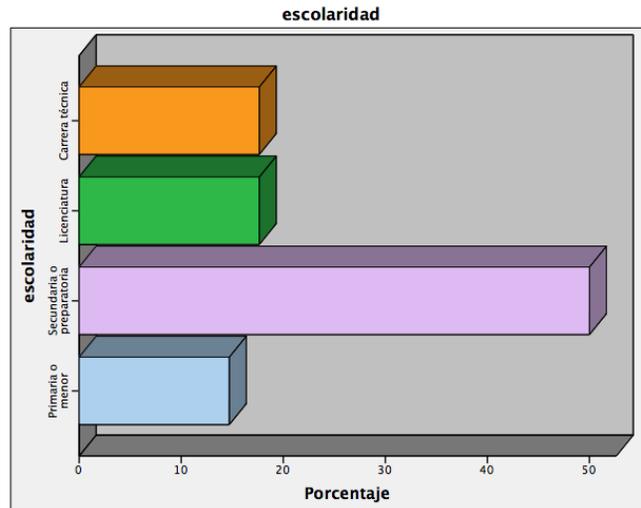


Figura 2 nivel de escolaridad

Mediciones obtenidas en la escala de Hamilton-D.

Cuatro de los pacientes con puntaje en escala de Hamilton superior a 7 fueron asignados para iniciar tratamiento con citalopram, a una dosis de 20 mg/día. Cinco de los pacientes con puntaje indicativo de depresión fueron aleatorizados para iniciar manejo con bupropión 150 mg/día

TABLA 1 CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO					
CARACTERISTICAS	TOTAL N=34	PACIENTES EN TRATAMIENTO CON INF CON DEPRESION N=9	PACIENTES EN TRATAMIENTO CON INF SIN DEPRESION N=10	PACIENTES SIN TRATAMIENTO CON INF CON DEPRESION N=7	PACIENTES SIN TRATAMIENTO CON INF SIN DEPRESION N=8
Edad en años					
media (DE)	52.4 (12.39)	44.8 (11.49)	48.2 (12.9)	59.8 (3.31)	59.6 (8.92)
Genero					
masculino	14	4	6	1	3
femenino	20	5	4	6	5
Uso de BB	6	1	1	3	1
Uso de Analgesicos	21	9	7	2	3
Semana de inicio de tratamiento antidepresivo (solo pacientes con depresion y uso de INF)					
media (DE)		17.5 (13.35)			

De los pacientes a quienes se inició tratamiento antidepresivo, el puntaje mas alto alcanzado en la medición basal con la escala de Hamilton fue de 20 puntos y la menor de 10, mientras que de los pacientes que calificaron para depresión pero sin tratamiento con interferón, el puntaje mas alto obtenido fue de 26, como se observa en la figura 3.

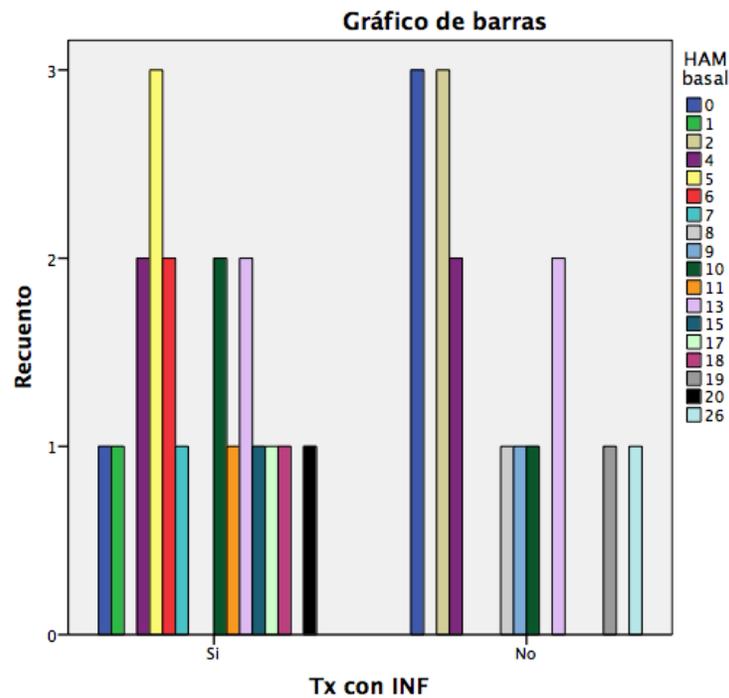


Figura 3 puntaje basal en escala de Hamilton

El puntaje registrado en las mediciones en la escala de Hamilton disminuyeron progresivamente desde la segunda semana de iniciado el tratamiento antidepresivo con ambos psicofármacos hasta el final de este en la semana 12 (Tablas 2 - 5 y figura 5). En los grupos de pacientes aleatorizados se detecta un puntaje basal inicial de 14 (DE 4.08) para citalopram y 14.2 (DE 3.7) para

bupropión obteniendo un puntaje al final del tratamiento de 5.0 (DE 5.41) para citalopram ($p = 0.068$) y 3.2 (DE 1.09) para bupropión ($p = 0.042$).

TABLA 2 EFECTO DEL BUPROPIÓN SOBRE LA ESCALA DE HAM-D TOTAL Y POR GRUPOS DE SINTOMAS

SINTOMAS	BASAL	SEMANA 2	SEMANA 4	SEMANA 8	SEMANA 12	VALOR P	Z
HAM-D total	14.2 (3.70)	10.6 (6.54)	8.4 (6.10)	5.0 (2.82)	3.2 (1.09)	0.042	-2.032
Ansiedad	3.4 (2.40)	3.4 (2.40)	2.8 (1.78)	1.6 (1.14)	1.2 (0.83)	0.102	-1.633
Melancolia	3.0 (0.70)	2.80 (1.30)	2.40 (0.89)	1.0 (0.70)	0.80 (0.83)	0.042	-2.032
Insomnio	2.0 (1.87)	2.4 (1.14)	0.80 (0.44)	1.0 (0.70)	0.2 (0.44)	0.066	-1.841
Síntomas somáticos	3.4 (1.67)	1.80 (1.30)	1.6 (2.50)	1.20 (1.30)	1.20 (0.83)	0.041	-2.041
Conducta motora	2.4 (1.14)	2.4 (1.14)	1.6 (0.89)	0.80 (1.30)	0.6 (0.89)	0.059	-1.89
media (DE)							

TABLA 3 BUPROPIÓN RANGOS

MEDICION	HAM-D TOTAL	X2	VALOR P	ANSIEDAD	X2	VALOR P	MELANCOLIA	X2	VALOR P	INSOMNIO	X2	VALOR P	SINTOMAS SOMATICOS	X2	VALOR P	CONDUCTA MOTORA	X2	VALOR P
Basal	4.5	12.17	0.016	3.7	6.9	0.141	4.3	13.573	0.009	3.6	12.136	0.016	4.6	8.9	0.064	4.2	15.5	0.004
Semana 2	3.5			3.7			3.9			4.5			3.1			4.2		
Semana 4	3.4			3.3			3.4			2.6			2.5			2.9		
Semana 8	2.1			2.5			1.7			2.9			2.3			2		
Semana 12	1.5			1.8			1.7			1.4			2.5			1.7		

TABLA 4 EFECTO DEL CITALOPRAM SOBRE LA ESCALA DE HAM-D TOTAL Y POR GRUPOS DE SINTOMAS

SINTOMAS	BASAL	SEMANA 2	SEMANA 4	SEMANA 8	SEMANA 12	VALOR P	Z
HAM-D total	14.0 (4.08)	9.75 (4.27)	7.0 (5.47)	7.75 (4.78)	5.0 (5.41)	0.068	-1.826
Ansiedad	5.25 (2.06)	3.5 (3.10)	3.0 (3.36)	3.0 (2.82)	2.25 (3.20)	0.109	-1.604
Melancolia	2.75 (2.36)	2.25 (0.95)	1.75 (1.25)	1.25 (1.25)	1.0 (1.41)	0.102	-1.633
Insomnio	1.0 (1.15)	2.0 (1.63)	0.25 (0.5)	1.50 (1.29)	0.5 (0.57)	0.458	-0.743
Síntomas somáticos	4.5 (1.29)	1.5 (1.0)	2.0 (1.82)	2.0 (1.15)	0.75 (0.5)	0.066	-1.841
Conducta motora	0.5 (0.57)	0.5 (0.57)	0	0	0.5 (0.57)	1	0
media (DE)							

TABLA 5 CITALOPRAM RANGOS

MEDICION	HAM-D TOTAL	X2	VALOR P	ANSIEDAD	X2	VALOR P	MELANCOLIA	X2	VALOR P	INSOMNIO	X2	VALOR P	SINTOMAS SOMATICOS	X2	VALOR P	CONDUCTA MOTORA	X2	VALOR P
Basal	5	15.128	0.004	4.25	8.127	0.087	4	7	0.136	3.13	5.152	0.272	5	11.75	0.019	3.5	6	0.199
Semana 2	4			3.63			3.63			4			2.5			3.5		
Semana 4	2.25			2.88			3.25			2			3			2.25		
Semana 8	2.63			2.63			2.25			3.5			2.75			2.25		
Semana 12	1.13			1.63			1.88			2.38			1.75			3.5		

SINTOMAS	CITALOPRAM	% DE REDUCCION	BUPROPIOSN	% DE REDUCCION	VALOR P	Z
HAM-D total	9	64.2	11	77.5	0.008	-2.668
Ansiedad	3	57.2	2.2	64.7	0.027	-2.207
Melancolia	1.75	63.7	2.2	73.4	0.011	-2.546
Insomnio	0.5	50	1.8	90	0.064	-1.852
Síntomas somáticos	3.75	83.4	2.2	64.8	0.007	-2.687
Conducta motora	0	0	1.8	75	0.056	-1.913

SINTOMAS	CITALOPRAM		PUNTAJE DE DIFERENCIA		BUPROPIOSN		PUNTAJE DE DIFERENCIA	
	BASAL	12 SEMANAS	X2	VALOR P	BASAL	12 SEMANAS	X2	VALOR P
HAM-D total	14 (7.5-20.5)	3 (-3.62-13.62)	4	0.046	13 (9.6-18.8)	4 (1.84-4.56)	5	0.025
Ansiedad	5.5 (1.97-8.53)	1 (-2.84-7.34)	3	0.083	2 (0.41-6.39)	1 (0.16-2.24)	3	0.083
Melancolia	2 (-1.01-0.51)	0.50 (-1.25-3.25)	3	0.083	3 (2.12-3.88)	1 (-0.24-1.84)	5	0.025
Insomnio	1 (-0.84-2.84)	0.50 (-0.42-1.42)	0	1	2 (-0.32-4.32)	0 (-0.36-0.7)	4	0.046
Síntomas somáticos	4.5 (2.45-6.55)	1 (-0.05-1.55)	4	0.046	3 (1.32-5.48)	1 (0.16-2.24)	5	0.025
Conducta motora	0.50 (-0.42-1.42)	0.50 (-0.42-1.42)	0	1	2 (0.98-3.82)	0 (-0.51-1.71)	4	0.046
mediana (IC 95%)								

De los pacientes a los que se les inició tratamiento antidepresivo, 8 presentaron puntajes menores a 7 en la escala de Hamilton al finalizar el estudio, mientras que en solo 1 no hubo calificación que indique la remisión del cuadro depresivo según esta escala.



Figura 4 Porcentaje de pacientes con remisión de depresión al final del estudio

Del total de los pacientes que presentaron remisión en los síntomas depresivos (n=8), en tres de ellos (37.5%) se detectó disminución ≤ 7 en escala de Hamilton en la cuarta semana, dos (25%) en la segunda semana, dos mas (25%) a las doce semanas y uno (12.5%) en la octava semana.

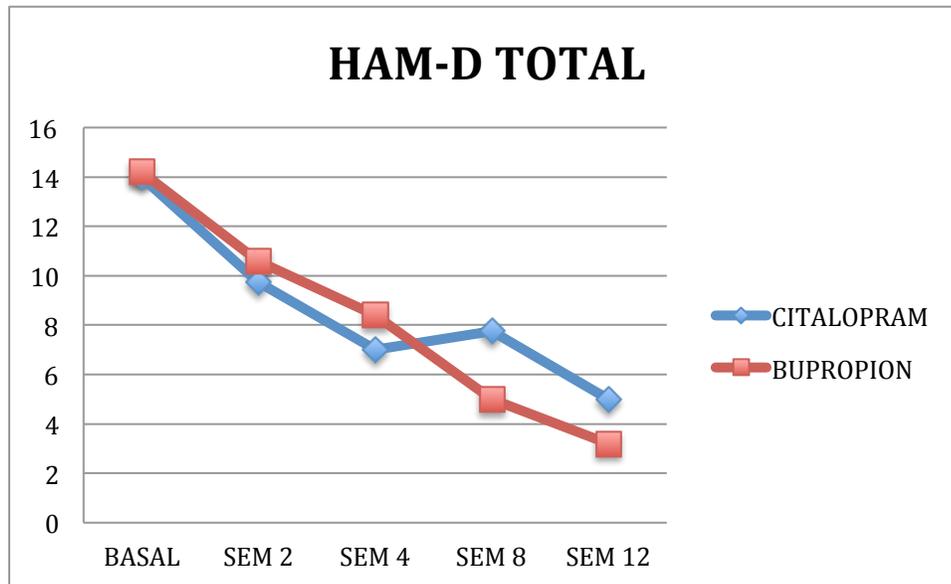


Figura 5 Comportamiento del puntaje total de HAM-D durante el tratamiento con antidepresivos

Las tablas 2 – 7 muestra de forma resumida el comportamiento de los diversos grupos de síntomas valorados por la escala de Hamilton-D en relación al tiempo de tratamiento con alguno de los dos antidepresivos asignados. De estos síntomas los que predominan en la medición basal son los de ansiedad y los menos frecuentes son los síntomas relacionados a conducta motora e insomnio. En todos los grupos de sintomatológicos se obtiene mejoría clínica y una disminución en el puntaje de HAM-D, siendo mas evidente la reducción clinimétrica en el insomnio con tratamiento a base de bupropión (90% de

reducción de los síntomas) y la reducción menos importante la de síntomas relacionados a conducta motora, en pacientes asignados a tratamiento con citalopram (0% de reducción de síntomas).

Las figuras 5-9 muestran gráficamente el comportamiento de la sintomatología durante las 12 semanas de tratamiento antidepresivo.

De acuerdo a los valores arrojados, la reducción total en el puntaje obtenido en la escala de Hamilton fue de 64.2 para citalopram versus 77.5 para bupropión ($p= 0.008$), mientras que la mayor reducción detectada en el puntaje de la escala de Hamilton en tratamiento con citalopram fue en los síntomas somáticos con un 83.4% ($p= 0.007$); con el uso de bupropión, la mayor reducción se presentó en los síntomas de insomnio en un 90% ($p= 0.064$), en contraparte, la menor reducción observada en el caso de citalopram se presentó en los síntomas de conducta motora con un 0% ($p= 0.056$) y para de bupropión, los síntomas de ansiedad con un 64.7% ($p= 0.027$) como se muestra en la tabla 6.

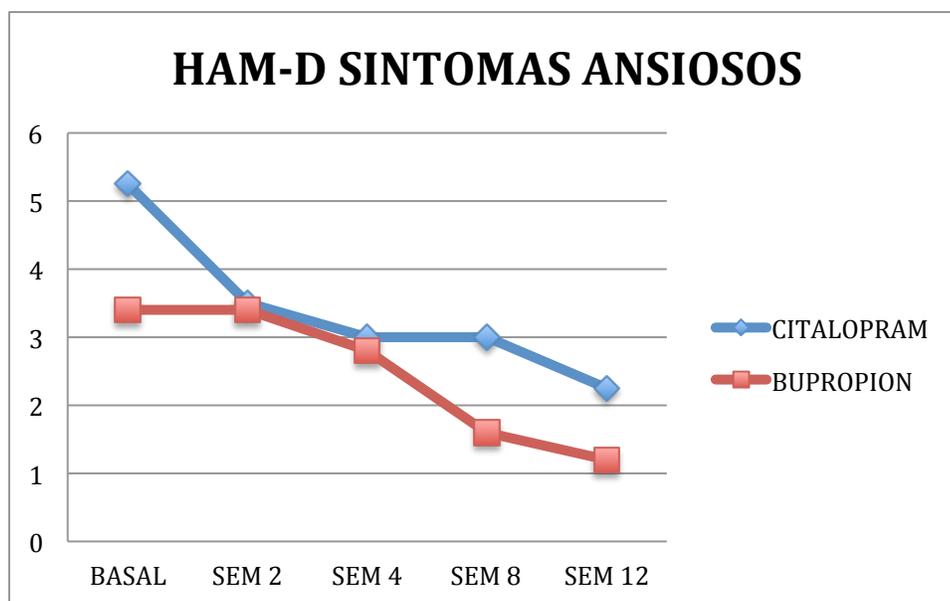


Figura 6 Evolución en la medición de HAM-D: síntomas de ansiedad

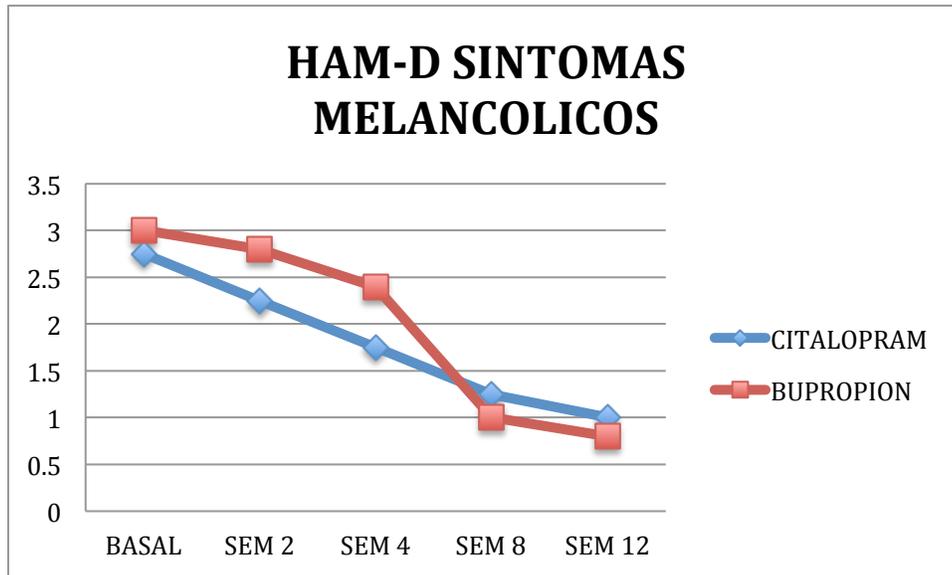


Figura 7 Evolución en la medición de HAM-D: síntomas de melancolía

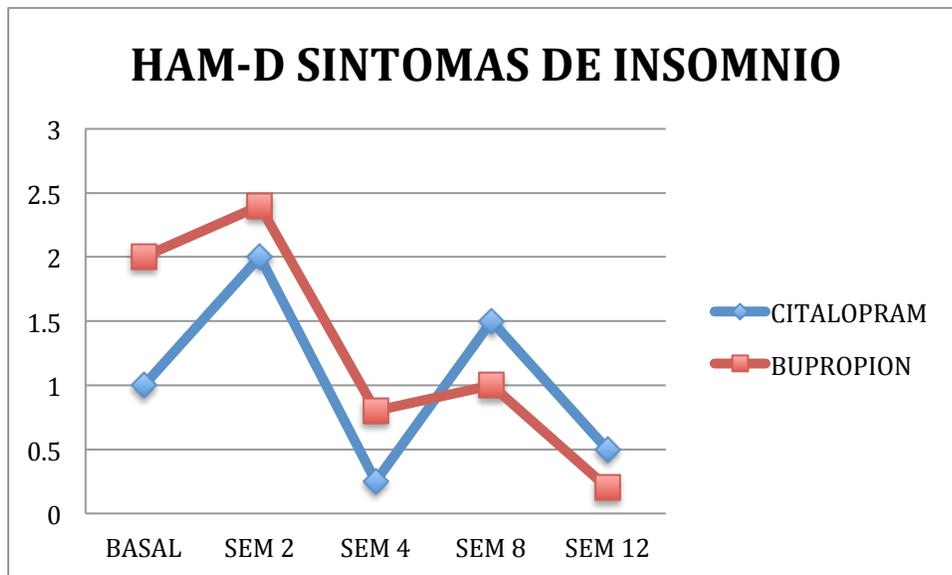


Figura 8 Evolución en la medición de HAM-D: Insomnio

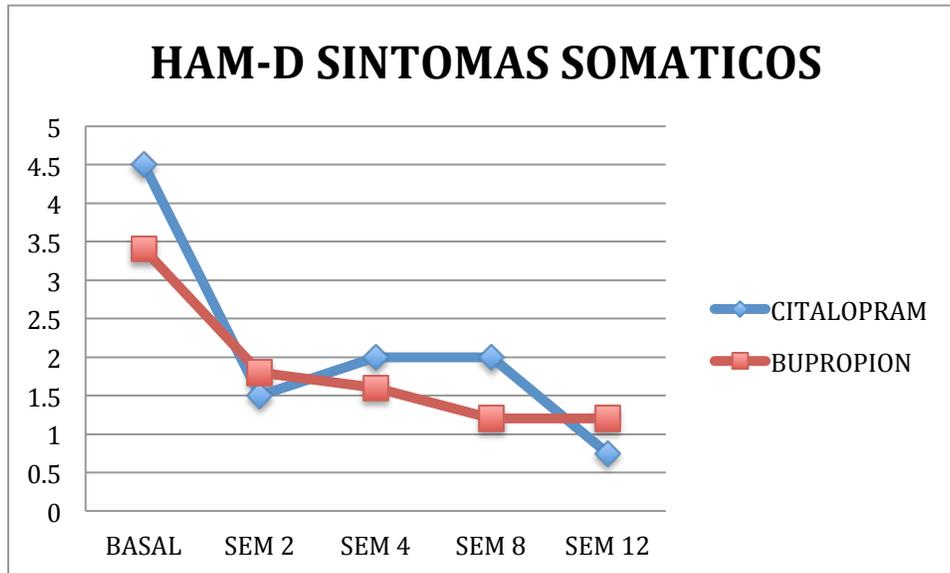


Figura 9 Evolución en la medición de HAM-D: sintomatología somática

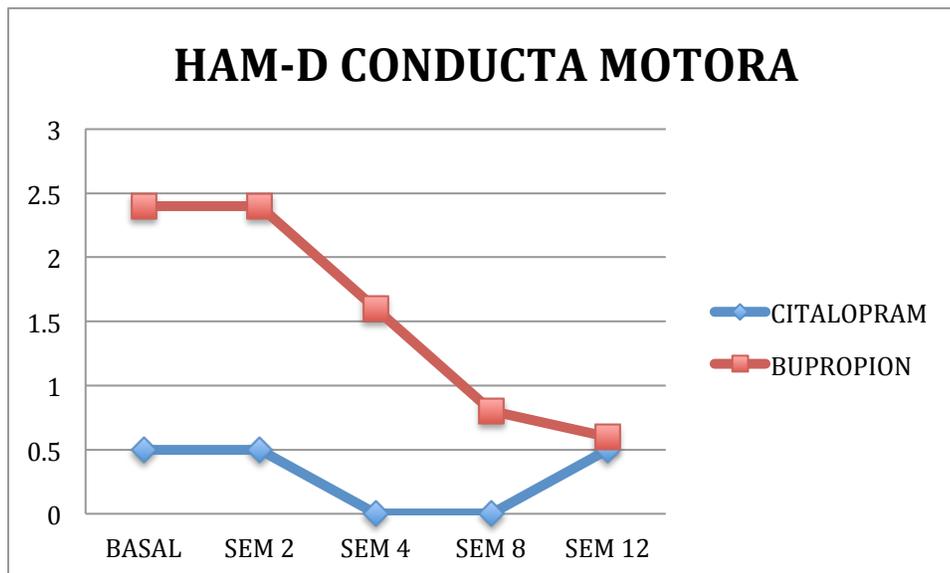


Figura 10 Evolución en la medición de HAM-D: sintomatología motora

DISCUSION

Este estudio demostró que la prevalencia de depresión asociada a uso de interferón-alfa en pacientes con hepatitis C en la población estudiada de la clínica del hígado de Centro Médico Nacional Siglo XXI es de un 47%, correspondiéndose esto con diferentes reportes internacionales.^{3,20,35}

Se observó que el 89% de los pacientes aleatorizados presentaron mejoría clínica y objetivable mediante la escala Hamilton-D. Al realizarse un análisis comparativo entre el puntaje de HAM-D basal y final en ambos medicamentos, no se encontró significancia estadística, sin embargo al realizarse pruebas no paramétricas relacionadas, se evidenció que bupropión a una dosis de 150 mg/día fue superior a citalopram 20 mg/día en la reducción del puntaje global en la escala utilizada, así como en los diversos grupos sintomatológicos que esta incluye, a saber; bupropión mejora significativamente los síntomas de ansiedad y melancolía, mientras que citalopram muestra un perfil mas favorable 11.7 veces en la reducción de los síntomas somáticos con un valor de $p= 0.019$.

La administración de una citocina proinflamatoria exógena como lo es el interferón, desencadena una serie de procesos inmunológicos que repercuten en la conducta del individuo, esto es conocido como conducta de enfermedad,⁴⁰ cuya finalidad es el aislamiento para favorecer su recuperación.⁴¹ La presencia de un estado de hiperactividad inflamatoria mediado por citocinas puede incrementar la sensibilidad al dolor debido a la intercomunicación entre el sistema nervioso central y el sistema inmunológico, originando una

hipersensibilidad central al dolor, proceso en el que intervienen también algunas hormonas y neurotransmisores.⁴² La norepinefrina y la serotonina son los principales componentes del sistema inhibitorio descendente del dolor procedente del bulbo raquídeo en su parte rostral ventral hacia la medula espinal.^{43,44} En un estudio con modelos animales se ha comprobado que la facilitación en la neurotransmisión serotoninérgica mejora considerablemente los síntomas dolorosos, y mas favorables resultados se han visto si se lleva a cabo un sinergismo con un incremento en la transmisión con la monoamina norepinefrina.⁴⁴ En los resultados obtenidos en este estudio, observamos la presencia de mejoría en los síntomas somáticos puntuados en la escala de HAM-D, observando un mejor perfil en el manejo de estos síntomas con el uso de citalopram, lo que puede perfectamente correlacionarse con hallazgos previos que sugieren la administración de medicamentos con acción serotoninérgica en síndromes dolorosos.

Un estudio reciente host-hoc concluye que la administración de bupropión en pacientes con depresión mejora considerablemente la somnolencia y la fatiga,⁴⁶ en nuestra muestra de pacientes, la respuesta obtenida en relación a conducta motora dentro de la cual se engloba la fatiga, no mostro superioridad del bupropión ante el citalopram, no olvidando que el tamaño de muestra es pequeño y que el valor de p es de 0.056.

Se ha mostrado la utilidad del citalopram en el tratamiento de la depresión asociada a uso de interferón alfa,^{26,39} así como su perfil de seguridad por las pobres interacciones farmacológicas que este medicamento posee,³² sin embargo, en los reportes de casos encontrados en la literatura apoyan el uso de bupropión para el tratamiento de la depresión ocasionada por interferón-alfa en pacientes con hepatitis C,^{33,34} sin haberse llevado a cabo hasta la fecha algún estudio que compare los dos medicamentos usados en este proyecto.

Fue un hecho sorprendente el encontrar que bupropión presentó mejor respuesta clínica y clinimétrica en esta muestra de pacientes, si bien, contamos con la limitación de tratarse de una muestra pequeña cuyo escaso número de representantes de la población, puede ofrecer datos representativos del grupo estudiado.

Considero de relevancia mencionar que durante nuestro estudio, ningún paciente abandonó el tratamiento para la hepatitis C debido a manifestaciones afectivas o ansiosas ocasionadas por la administración de interferón; si bien no se objetivó mediante clinimetría en la calidad de vida, los pacientes refirieron mejoría clínica en su estado de salud, misma que se refleja en los resultados obtenidos mediante la medición con la escala para depresión utilizada.

Parte de las limitaciones del estudio es que no contamos con estadísticas que nos reporte la evolución natural de la depresión asociada e tratamiento contra

hepatitis C, por lo que podría convenir en un futuro realizar un estudio de cohorte donde se pueda identificar la respuesta ante la suspensión de este medicamento y ser comparado con la evolución que se presenta con la prescripción de un fármaco antidepresivo, así como examinar si el uso profiláctico de estos fármacos podrían disminuir la incidencia o severidad de depresión en pacientes con tratamiento a base de interferón-alfa.

CONCLUSIONES

Se podría concluir con este estudio, que la prevalencia de depresión en nuestra población analizada es muy similar a la que se ha mencionado en otros reportes, sin embargo también es muy frecuente observar depresión en pacientes con hepatitis C que no están recibiendo tratamiento con interferón alfa, hipotetizando que la mayor parte de nuestro grupo de pacientes presentan múltiples patologías y complicaciones médicas que podrían incrementar la susceptibilidad a cuadros afectivos.

De acuerdo a la evidencia clínica de este estudio si existe predominio de sintomatología somática intensa en nuestros pacientes, se podría obtener un mayor beneficio con el uso de citalopram.

Se encontró superioridad evidente de bupropión en el tratamiento de la depresión, pudiendo explicarse desde el punto de vista neurobioquímico, que su acción a nivel dopaminérgico y en la norepinefrina mejora sustancialmente la

abulia y desinterés ocasionado como efecto secundario de la acción proinflamatoria del interferón-alfa.

El bupropión se presenta entonces como un fármaco con potencial favorable para ser usado en pacientes con diagnóstico de hepatitis y que desarrollen depresión secundaria al uso de tratamiento con interferón-alfa.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

¹ David J Allison et al. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target. *Journal of Neuroinflammation* 2014; 11:151-61.

² Maria Almond. Depression and inflammation: Examining the link. *Current Psychiatry* 2013;12(6):25-32.

³ J. C. Felger, F. E. Lotrich. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013;246:199-229.

⁴ Andrew H. Miller et al. La inflamación y sus desencantos: papel de las citocinas en la fisiopatología de la depresión mayor. *Psiquiatría Biológica* 2010;17(2):71-80.

⁵ Raz Yirmiya. Depression in medical illness. *West journal of medicine* 2000;173:333-336.

⁶ Raz Yirmiya, Inbal Goshen. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunology* 2011;25:181-213.

⁷ Undine E. Lang et al. Molecular Mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem* 2013;31:761-777.

⁸ McEwen et al. Metabolism, mood and cognition in aging: the importance of lifestyle and dietary intervention. *Neurobiol Aging* 2005;26:1-5.

⁹ Shelton RC, Miller AH. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol* 2010;91:275-299.

¹⁰ Bouwman V et al. Depression, anxiety and glucose metabolism in the general dutch population: the new horn study. *PLoS One* 2010;5:e9971.

¹¹ Capuron L. et al. Neurobehavioral effects of interferón-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:643-652.

¹² Jin Yuan J Wu et al. Influence of psychiatric diagnosis on treatment uptake and interferon side effects in patients with hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2014;29:1258-1264.

¹³ Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:625-655.

¹⁴ Simmonds P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962-973.

¹⁵ Dehesa M. et al. Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Res* 2007;127(2):177-84.

¹⁶ Kershenobich D, Dehesa M et al. La hepatitis C como un problema de salud pública en México. *Salud Pública de México* 2011;53(1):61-67.

¹⁷ Panduro A et al. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública de México* 2011;53(1):37-45.

¹⁸ Management of hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1-46.

¹⁹ Lotrich F.E. Psychiatric clearance for patients started on interferón-alpha-based therapies. *Am J Psychiatry* 2013;170(1):592-597.

²⁰ Marija Zuljan Cvitanović et al. Interferon-alpha induced depression in a patient with hepatitis C. *Psychiatria Danubina* 2014;26(1):84-85.

²¹ Gregory M. Asnis et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: A review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(4):322-335.

²² American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Fifth edition. *American Psychiatric Publishing* 2013.

²³ Capuron L. et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2384-2392.

²⁴ Martin KA et al. Modafinil's use in combating interferon-induced fatigue. *Dig Dis Sci* 2007;52:893-896.

²⁵ Schwartz AL et al. Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nurs Forum* 2002;29:85-90.

²⁶ Ondria D. Gleason et al. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 2002;63(3):194-198.

²⁷ Entsuah AR et al. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatr* 2001;62(11):869-877.

²⁸ Thase M.E et al. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-241.

²⁹ Bruno Fábregas et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine for the treatment of interferon alfa-associated depression in patients with hepatitis C. *Rev Bras Psiquiatr* 2014;36:183.

³⁰ Montgomery SA. The under-recognized role of dopamine in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(2):63-69.

³¹ Salazar M. Manual de psicofarmacología 2ª ed. *Editorial Médica Panamericana*. 2011.

³² Stephen M. Stahl. Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor 3ª ed. *Aulamédica* 2009.

³³ Parviz Malek-Ahmadi, Elias Ghandour. Bupropion for treatment of interferon-induced depression. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004;38:1202-1205.

³⁴ Ginsberg DL. Bupropion effective for interferon-induced depression. *Primary Psychiatry* 2004;11:21-22.

³⁵ Maddock C. 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 Psychopharmacology* 2004;18(1):41-46.

³⁶Hamilton, M., Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967(6): 278-296.

³⁷Ramos-Brieva, J.C, A, Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1986(14): 324-334.

³⁸Farah A. Interferon-induced depression treated with citalopram. *J Clin Psych* 2002;63:166-167.

³⁹Baraldi S. Symptomatic treatment of interferón-alfa-induced depression in hepatitis C a systematic review. *J Clin Psychophar* 2012;32(4):531-543

⁴⁰Slavich G M. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychological Bull* 2014; 140(3):774-815.

⁴¹Hart B. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosc And Biobehavioral Rev* 1988; 12:123-137.

⁴²Staud R. Cytokine and Immune System Abnormalities in Fibromyalgia and Other Central Sensitivity Syndromes *Curr Rheumatol Rev* 2015;11(2):109-15.

⁴³Zhou M. et al. Spinal serotonin receptors mediate descending facilitation of a nociceptive reflex from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Brain Res* 1991;550:35–48.

⁴⁴Holden J. et al. Microinjection of morphine in the A7 catecholamine cell group produces opposing effects on nociception that are mediated by alpha1- and alpha2-adrenoceptors. *Neuroscience* 1999; 91:979–990.

⁴⁵Leventhal L. et al. Differential and Synergistic Effects of Selective Norepinephrine and Serotonin Reuptake Inhibitors in Rodent Models of Pain. *J of Pharm and Exp Ther.* 2007;320(3):1178-1185.

⁴⁶Cooper J. et al. Resolution of sleepiness and fatigue: A comparison of bupropion and selective serotonin reuptake inhibitors in subjects with major depressive disorder achieving remission at doses approved in the European Union. *J Psychopharm* 2014;28(2):118-124.

⁴⁷Campbell M. And Machin D. Medical Statistics a commonsense approach. John Wiley and sons 1990.

ANEXO 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION

“Prevalencia de depresión asociada a uso de Interferón-alfa y respuesta terapéutica con tratamiento a base de citalopram versus bupropión en pacientes con hepatitis C”

México DF, a _____ de _____ de 2015
Número de registro SIRELCIS: **R-2014-3601-222**

Justificación del estudio: En el mundo existen aproximadamente 185 millones de personas infectadas con el virus de la hepatitis C. En la actualidad, uno de los esquemas mas utilizados como tratamiento en estos pacientes es el uso de la combinación de Interferón-alfa pegilado y ribavirina. El uso del primer fármaco se ha relacionado con la presencia de cuadros depresivos hasta en un 50% de los pacientes, llegando a ser severos e incluso inducir ideación suicida. Estos datos clínicos son una de las principales causas de suspensión de tratamiento.

Objetivo: determinar la prevalencia de depresión en pacientes con hepatitis C que se encuentran en tratamiento con interferón-alfa y valorar la eficacia del uso de citalopram vs bupropión (medicamentos antidepresivos) en personas que desarrollen cuadro depresivo asociado a terapéutica contra el virus de la hepatitis C.

Procedimiento: Su participación consistirá en contestar de manera voluntaria, clara, honesta y sin presión alguna, el investigador se comprometen a mantener la confidencialidad de mis datos personales. No recibiré compensación económica alguna al participar en el estudio, tampoco tendré que hacer gasto alguno.

Posibles riesgos y molestias asociados con el estudio: Al igual que con cualquier otro fármaco, con los antidepresivos utilizados en este estudio se puede llegar a presentar de manera idiosincrática, es decir, de acuerdo a la predisposición de cada persona, efectos secundarios que pueden ir desde los leves y esperados, como es incremento transitorio de ansiedad, diarrea o náusea, hasta efectos mas severos como reacciones anafilácticas. Estos síntomas son poco frecuentes, aún así, se realizará vigilancia a todos los pacientes en quienes se inicie tratamiento psicofarmacológico.

Posibles beneficios que recibirá al participaren el estudio: Se trata del primer estudio en México que busca identificar la prevalencia de depresión en esta unidad médica de alta especialidad, así como tratar a los pacientes que presenten datos clínicos de depresión, con la finalidad de mejorar la calidad de vida y el apego terapéutico, evitando el abandono o la suspensión del tratamiento empleado debido a efectos secundarios en el estado de ánimo.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: El investigador se ha comprometido a darme información actualizada sobre el estudio, así como de cualquier problema identificado, y referirme al servicio médico especializado en caso necesario

Participación o retiro: el participante podrá retirarse de ésta investigación en el momento que lo decida, sin que esto afecte su atención médica en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de Centro Médico Siglo XXI del IMSS.

Privacidad y confidencialidad: Los datos obtenidos serán utilizados por el investigador para la realización de un estudio científico con la finalidad de obtener información que pueda ser aplicable a la ciencia médica, sin embargo, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los participantes, como nombre, número de seguridad social o alguno otro de carácter privado.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio, podrá dirigirse a:

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Felipe Martín Vñazquez Estupiñán. CMN siglo XXI tel

COLABORADOR: Dr. Carlos Hernández Vega MAT: 98374631. CMN SIGLO XXI. TEL: 5555033943

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtemoc 330 4º piso Bloque “B” de la unidad de congresos, col. Doctores. Mexico D.F., CP 06720 Tel: 5556276900 Ext. 21230. Correo electrónico: conise@cis.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

ANEXO 2

Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

<i>Ítems</i>	<i>Criterios operativos de valoración</i>
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad

8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

11. Ansiedad somática	0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, como: <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones • Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias • Respiratorios: hiperventilación, suspiros • Frecuencia urinaria • Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	0. Ninguno 1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
13. Síntomas somáticos generales	0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, 2. algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad Cualquier síntoma bien definido se califica 2
14. Síntomas genitales	0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante Síntomas como <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales

15. Hipocondría	<ul style="list-style-type: none"> 0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<ul style="list-style-type: none"> A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación) <ul style="list-style-type: none"> 0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo) B. Según peso evaluado por el psiquiatra (evaluaciones siguientes) <ul style="list-style-type: none"> 0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo

ANEXO 3

DESCRIPTOR

variable	Posible respuesta
Genero	1: masculino 2: femenino
Edad	Años
Tratamiento con interferón	1: si 2: no
Semana de tratamiento con interferón	Número:
HAM-D basal	Número:
Diagnostico de depresión	1: si 2: no
Tratamiento antidepresivo	1: bupropión 2: citalopram
Semana de evaluación 2	1: si 2: no
Semana de evaluación 4	1: si 2: no
Semana de evaluación 8	1: si 2: no
Semana de evaluación 12	1: si 2: no
Puntaje de HAM-D	Número:
Uso de analgésicos	1: si 2: no
Uso de <u>betabloqueadores</u>	1: si 2: no
Uso de otros fármacos	1: si 2: no
Datos de ansiedad en HAM-D	1: si 2: no
Datos de melancolía en HAM-D	1: si 2: no
Datos de insomnio en HAM-D	1: si 2: no

ANEXO 6

Table T4 Random numbers

Each digit is equally likely to appear and cannot be predicted from any combination of other digits.

75792	78245	83270	59987	75253	42729	98917	83137	67588	93846
80169	88847	36686	36601	91654	44249	52586	25702	09575	18939
94071	63090	23901	93268	53316	87773	89260	04804	99479	83909
67970	29162	60224	61042	98324	30425	37677	90382	96230	84565
91577	43019	67511	28527	61750	55267	07847	50165	26793	80918
84334	54827	51955	47256	21387	28456	77296	41283	01482	44494
03778	05031	90146	59031	96758	57420	23581	38824	49592	18593
58563	84810	22446	80149	99676	83102	35381	94030	59560	32145
29068	74625	90665	52747	09364	57491	59049	19767	83081	78441
90047	44763	44534	55425	67170	67937	88962	49992	53583	37864
54870	35009	84524	32309	88815	86792	89097	66600	26195	88326
23327	78957	50987	77876	63960	53986	46771	80998	95229	59606
03876	89100	66895	89468	96684	95491	32222	58708	34408	66930
14846	86619	04238	36182	05294	43791	88149	22637	56775	52091
94731	63786	88290	60990	98407	43437	74233	25880	96898	52186
96046	51589	84509	98162	39162	59469	60563	74917	02413	17967
95188	25011	29947	48896	83408	79684	11353	13636	46380	69003
67416	00626	49781	77833	47073	59147	50469	10807	58985	98881
50002	97121	26652	23667	13819	54138	54173	69234	28657	01031
50806	62492	67131	02610	43964	19528	68333	69484	23527	96974
43619	79413	45456	31642	78162	81686	73687	19751	24727	98742
90476	58785	15177	81377	26671	70548	41383	59773	59835	13719
43241	22852	28915	49692	75981	74215	65915	36489	10233	89897
57434	86821	63717	54640	28782	24046	84755	83021	85436	29813
15731	12986	03008	18739	07726	75512	65295	15089	81094	05260
34706	04386	02945	72555	97249	16798	05643	42343	36106	63948
16759	74867	62702	32840	08565	18403	10421	60687	68599	78034
11895	74173	72423	62838	89382	57437	85314	75320	01988	52518
87597	21289	30904	13209	04244	53651	28373	90759	70286	49678
63656	28328	25428	38671	97372	69256	49364	35398	30808	59082
72414	71686	65513	81236	26205	10013	80610	40509	50045	70530
69337	19016	50420	38803	55793	84035	93051	57693	33673	67434
64310	62819	20242	08632	83905	49477	29409	96563	86993	91207
31243	63913	66340	91169	28560	69220	14730	19752	51636	59434
39951	83556	88718	68802	06170	90451	58926	50125	28532	17189
57473	53613	76478	82668	28315	05975	96324	96135	14255	29991
50259	80588	94408	55754	79166	20490	97112	25904	20254	08781
48449	97696	14321	92549	95812	78371	77678	56618	44769	57413
50830	52921	41365	46257	66889	29420	95250	24080	08600	04189
94646	37630	50246	53925	95496	82773	41021	95435	83812	52558
49344	07037	24221	41955	47211	43418	45703	78779	77215	44594
49201	66377	64188	50398	33157	87375	55885	14174	03105	85821
57221	54927	59025	46847	35894	14639	38452	89166	72843	40954
65391	57289	67771	99160	08184	26262	46577	32603	21677	54104
01029	99783	63250	39198	51042	36834	40450	90864	49953	61032
23218	67476	45675	17299	85685	57294	30847	39985	44402	76665
35175	51935	85800	91083	97112	20865	96101	83276	84149	11443
28442	12188	99908	51660	34350	66572	43047	30217	44491	79042
89327	26880	83020	20428	87554	33251	80684	01964	04106	28243

Fuente: referencia 47