

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina y Dermatología**



**TESIS DOCTORAL**

***ALTERACIONES COGNITIVO-CONDUCTUALES Y DE  
CALIDAD DE VIDA EN LA PATOLOGÍA DUAL Y EL  
VIRUS DE LA HEPATITIS C***

**Antonella Garrido Beltrán**

**Málaga, 2015**



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Antonella Garrido Beltrán

 <http://orcid.org/0000-0002-7005-7024>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)









UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina y Dermatología

DÑA. NATALIA GARCÍA CASARES, PROFESORA DEL  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CERTIFICA:

Que Doña **Antonella Garrido Beltrán**, ha realizado el trabajo de Tesis Doctoral “*Alteraciones cognitivo-conductuales y de calidad de vida en la patología dual y virus de la hepatitis C*”, que ha concluido con todo aprovechamiento, habiendo la que suscribe revisado y avalado este trabajo. Estando conforme con su presentación, lectura y defensa ante un Tribunal para su juicio crítico y para la obtención del título de Doctor en Medicina por la Universidad de Málaga, siempre que así lo considere.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmamos el presente certificado en Málaga, 4 de Noviembre de 2015.

Dra. Natalia García Casares



D. PEDRO GONZÁLEZ SANTOS, CATEDRÁTICO/ PROFESOR EMÉRITO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CERTIFICA:

Que Doña **Antonella Garrido Beltrán** ha realizado su Tesis de Doctorado titulada “*Alteraciones cognitivo-conductuales y de calidad de vida en la patología dual y virus de la hepatitis C*”, la cual, el que suscribe ha revisado y está conforme con su presentación, lectura y defensa ante un tribunal para la obtención del título de Doctor en Medicina por la Universidad de Málaga, siempre que así lo considere.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expide el presente certificado en Málaga, a 4 de noviembre de 2015

Dr. Pedro González Santos





A mis Padres, por ayudarme  
a llegar donde estoy.





## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de tesis, los doctores Natalia García Casares y Pedro González Santos.

A la Dra. García Casares por su colaboración para la realización del presente trabajo en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga. Su apoyo y ánimo durante la realización de esta tesis y por su acogida cuando decidí hacer el traslado de expediente hasta la finalización de este camino.

A la Dra. Dolengevich por su inestimable ayuda para poder hacer efectivo este trabajo.

A la enfermera Eva Pla Viejo y la psicóloga María Frenzzi Rabito Alcón por su tiempo dedicado fuera de sus obligaciones.

A los pacientes por su participación y paciencia, sabiendo que era difícil para ellos.

A mis compañeros y amigos de los Servicios de Psiquiatría del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga y del Hospital del Henares en donde he tenido el placer de formarme y trabajar, por su apoyo y palabras de ánimo en los momentos más complicados.

A mis padres por ayudarme desde la infancia a ser constante en el trabajo y conseguir ser lo que se desea y a mis hermanos por soportar mis inquietudes.

Y en especial a Julián por estar conmigo en todos los momentos y por el final de tesis que me ha preparado. GRACIAS.

# INDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	17
1. VIRUS HEPATITIS C .....	19
1.1. Breve introducción histórica.....	19
1.2. Epidemiología .....	20
1.3. Historia Natural .....	30
1.4. Diagnóstico.....	33
1.5. Tratamiento .....	35
1.6. Disfunción cognitiva y VHC.....	36
2. PATOLOGÍA DUAL.....	45
2.1. Definición.....	45
2.2. Evolución histórica.....	47
2.3. Epidemiología .....	50
2.4. Modelos etiopatogénicas .....	60
2.5. Situación actual de la Patología Dual.....	62
2.6. Tratamiento .....	64
2.7. Las Redes De Tratamiento .....	67
CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	71
1. JUSTIFICACIÓN.....	73
2. HIPÓTESIS .....	75
3. OBJETIVOS .....	76
3.1. Objetivo general .....	76
3.2. Objetivos específicos.....	76
CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODO.....	79
1. SUJETOS .....	81
Criterios de inclusión.....	83
Criterios de exclusión.....	83
2. MÉTODO .....	85

2.1. Datos demográficos .....	85
2.2. Datos clínicos .....	86
2.3. Escalas utilizadas para la evaluación neuropsicológica.....	89
2.3.1. Mini-Mental State Examination .....	89
2.3.2. Symbol Digit Modalities Test.....	91
2.3.3. Rey Auditory Verbal Learning Test .....	93
2.3.4. Trail Making Test .....	96
2.3.5. STROOP .....	98
2.4. Escalas utilizadas para la evaluación psiquiátrica .....	103
2.4.1. Fatigue Severity Scale .....	103
2.4.2. Cuestionario de SF-36 sobre el estado de salud .....	104
2.4.3. Barrat Impulsiveness Scale.....	107
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	109
4. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	110
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS .....</b>	<b>111</b>
1. RESULTADOS.....	113
1.1. Datos socio-demográficos .....	114
1.2. Enfermedades mentales .....	118
1.3. Uso de sustancias a lo largo de la vida .....	120
1.4. Uso de sustancias en el momento actual.....	126
1.5. Trastorno por Uso de Sustancias .....	130
1.6. Tratamientos .....	133
1.7. Datos Analíticos Sanguíneos .....	136
1.8. Escalas neuropsiquiátricas .....	145
<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN .....</b>	<b>165</b>
<b>CAPÍTULO VI: LIMITACIONES E INVESTIGACIONES FUTURAS .....</b>	<b>187</b>
1. LIMITACIONES.....	189
2. INVESTIGACIONES FUTURAS .....	191

CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES .....	193
CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA .....	199
CAPÍTULO IX: ANEXOS.....	237
1. ÍNDICE DE TABLAS.....	239
2. ÍNDICE DE FIGURAS .....	241
3. GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....	243



# ***CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN***



# 1. Virus Hepatitis C

## 1.1. Breve introducción histórica

El virus de la hepatitis C (VHC), que se transmite por vía parenteral, fue identificado en 1989 como el virus responsable de las hepatitis “no A no B”. Cuando se desarrollaron las pruebas serológicas para diagnosticar las infecciones producidas por el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis B (VHB) a partir de 1970, quedó patente que la mayoría de las hepatitis asociadas a transfusiones eran producidas por otro agente, acuñándose el término hepatitis “no A no B” (Feinstone, Kapikian, Purcell, Alter, & Holland, 1975; Prince et al., 1974). Estudios en chimpancés confirmaron que la hepatitis “no A no B” se transmitía a través de la sangre y se debía a un virus de envoltura lipídica y de tamaño relativamente pequeño (H. Alter, Holland, Purcell, & Popper, 1978; Tabor et al., 1978). A finales de los años 1980s, el laboratorio de Michael Houghton en Chiron Corporation y el laboratorio de Daniel Bradley en los Centers for Diseases Control and Prevention, identificaron un antígeno viral asociado a la hepatitis “no A no B” y lo denominaron virus hepatitis C (Choo et al., 1989). Este descubrimiento condujo a la clonación molecular del genoma viral completo y el hallazgo de su tendencia a la cronificación y su fuerte asociación con hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC).

## 1.2. Epidemiología

La infección por VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática a nivel mundial (Shepard, Finelli, & Alter, 2005). La prevalencia de la infección a nivel mundial, sin tener en cuenta importantes diferencias regionales, está cerca del 3% de la población mundial, equivalente a unos 185 millones de personas (*Figura 1*). Se estima que unos 10 millones de personas infectadas por el VHC son o han sido usuarios de drogas por vía parenteral (Mohd Hanafiah, Groeger, Flaxman, & Wiersma, 2013; Nelson et al., 2011). A nivel mundial, la prevalencia es mayor en hombres, en edades que oscilan entre 30 a 49 años y con bajo nivel socioeconómico (M. J. Alter, 2007). Los factores de riesgo para la infección varían, pero las transfusiones de sangre y/o hemoderivados llevados a cabo antes de 1992, el uso de materiales sanitarios reutilizables, y la inyección de drogas siguen siendo las más importantes (Des Jarlais et al., 2003; Memon & Memon, 2002).

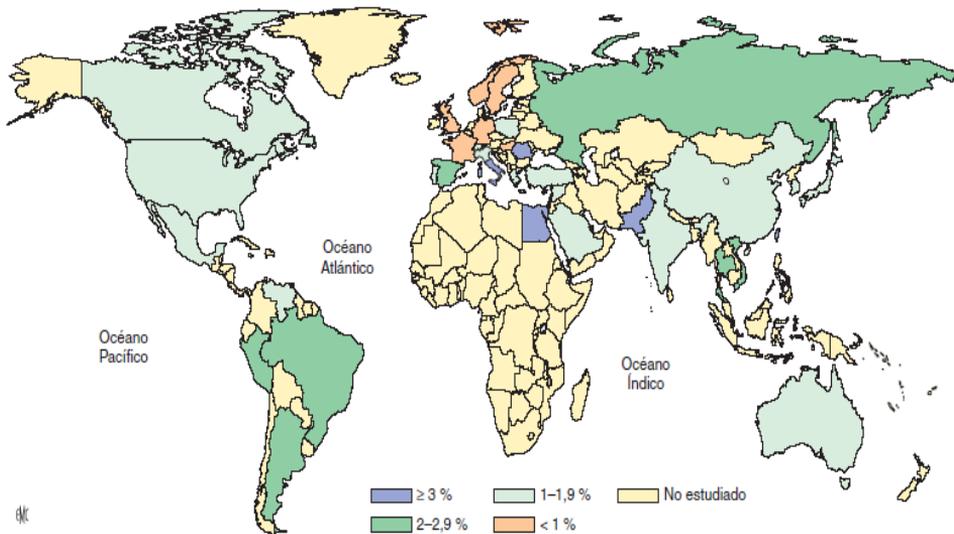


Figura 1. Prevalencia mundial de la infección viral C. Según CDC 2012: [wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c.htm](http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c.htm)

El VHC es la principal causa de trasplante de hígado y de CHC en los países occidentales (Freeman et al., 2008; Yang et al., 2011). De hecho, el CHC y la cirrosis hepática han aumentado en los últimos años entre las personas infectadas por VHC, y se prevé que la incidencia de ambas enfermedades aumente de forma significativa en las próximas décadas (Mehta et al., 2010; Rein et al., 2011). Un estudio en los EEUU destacó el creciente número de muertes entre las personas infectadas por el VHC, mayor que las atribuidas al VIH/SIDA (Ly et al., 2012). En este mismo estudio se vio que las muertes se producían principalmente en el grupo de

edad de 45 a 64 años, lo que ha llevado a las autoridades sanitarias a recomendar a este grupo de edad de la población general el someterse a screening para la detección de infección por el VHC. Por otra parte, se estima que un millón de personas morirán por complicaciones relacionadas con la infección del VHC si no reciben tratamiento (Rein et al., 2011; Rein et al., 2012).

El conocimiento de la epidemiología de la hepatitis C en España es escaso y fragmentado. En la revisión de Bruguera y Forns se recapitulan los datos disponibles hasta 2006 (Bruguera & Forns, 2006). La prevalencia de anticuerpos frente al VHC en España oscila entre el 1 y el 2,6% (*Tabla 1*), superior a la observada en los países centroeuropeos como el 0,9% en Bélgica (Van Damme, Thyssen, & Van Loock, 2002), un 0,6% en Alemania (Van Damme & Vellinga, 1998) y un 1% en Francia (Trépo & Bailly, 1996). Pero similar o inferior a la encontrada en el norte de Italia con un 3,2-4,8% (Mazzeo et al., 2003).

Teniendo en cuenta que aproximadamente el 75% de los sujetos con anticuerpos frente al VHC son virémicos, se puede estimar que la prevalencia de infección activa por el VHC se situaría entre el 1,2 y el 1,9% de modo que el número de personas infectadas en España por el VHC estaría entre 480000 y 760000 habitantes.

Población	Año de publicación	N	Anticuerpos positivos (%) (IC del 95%)
Población general			
La Rioja <sup>1</sup>	1996	890	2 (1,20-3,18)
Murcia <sup>2</sup>	1996	2.203	1
Cataluña <sup>3</sup>	2001	2.142	2,5 (1,8-3,2)
Asturias <sup>4</sup>	2001	1.170	1,6 (1,15-3,2)
Zamora <sup>5</sup>	2002	600	0,7 (0,27-1,82)
Cataluña <sup>6</sup>	2002	2.194	2,6 (2,53-2,75)
Madrid <sup>7</sup>	1997	1.109	2,5
Escolares			
Extremadura <sup>8</sup>	1996	411	0
Madrid <sup>9</sup>	1996	500	0,36
Guadalajara <sup>10</sup>	2001	268	0,7
Embarazadas			
Cataluña <sup>11</sup>	1994	2.203	1 (0,74-1,35)
Granada <sup>12</sup>	1998	3.003	0,63 (0,36-0,95)
Asturias <sup>13</sup>	2004	2.287	1,44
Salamanca <sup>14</sup>	2004	2.929	0,4

IC: intervalo de confianza.

Tabla 1. Prevalencia de anticuerpos frente al VHC en personas supuestamente sanas. Tomada de Bruguera M., Forns X. Med Clin (Barc). 2006

La prevalencia de anticuerpos frente al VHC se ha observado que aumenta con la edad, observándose una curva con 2 picos, uno en el grupo de edad entre 30-45 años, que incluiría casos que mayoritariamente se habrían infectado a partir del uso de drogas intravenosas cuando eran más jóvenes, y otro en el grupo de edad superior a 65 años, infectados seguramente por vía transfusional antes de 1990 o por el uso de jeringuillas no estériles para la administración de medicamentos antes de 1975, que fue cuando se introdujo el empleo de material de un solo uso. El grupo de edad

intermedia, entre 45 y 65 años, habría estado menos expuesto que los otros dos a factores de riesgo, ya que, cuando los integrantes de esta cohorte eran jóvenes, las drogas intravenosas no estaban tan extendidas como ocurrió años más tarde y ya se había eliminado el empleo de jeringuillas de vidrio. Se destacó que en el grupo de edad comprendido entre 20 y 30 años no se detectaron casos de anticuerpos probablemente porque el número de jóvenes incluidos en las series fue pequeño (Bruguera & Forns, 2006). En encuestas serológicas de población escolar se hallaron tasas de prevalencia del 0,3 y el 0,7% (Montes Martínez & Agulla Budino, 1996; Pérez, Fernández, & González, 2001), lo que confirma la poca difusión del virus a esta edad, seguramente porque inciden poco los factores de riesgo de adquisición de la hepatitis C, especialmente los riesgos parenterales y sexuales.

La prevalencia de anticuerpos frente al VHC se observó ser superior en varones que en mujeres en edades comprendidas entre 25 y 45 años, posiblemente porque la toxicomanía intravenosa era más frecuente en este grupo de edad en los años donde se realizaron los estudios.

La incidencia del VHC en España es difícil de calcular. Debido a que su conocimiento presenta varias limitaciones (Bruguera & Forns, 2006):

- La mayoría de las infecciones agudas por el VHC pasan clínicamente inadvertidas y, por tanto, no se diagnostican.

- Existe una dificultad para distinguir las infecciones agudas de las crónicas en el momento de reconocer un paciente con transaminasas altas y anticuerpos frente al VHC positivos, ya que no disponemos de ningún marcador de infección reciente.
- Existe una infranotificación de los casos de hepatitis a los servicios de vigilancia epidemiológica de cada comunidad autónoma.
- Por lo general se clasifican conjuntamente los casos de hepatitis C y de otras hepatitis, presuntamente víricas, bajo el epígrafe hepatitis no A no B, lo que impide considerar que todas las hepatitis agudas notificadas en esta categoría sean hepatitis C.

Los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, que proceden de las notificaciones voluntarias que hacen los médicos tratantes, muestran una reducción progresiva en España de los casos de hepatitis no A no B, que seguramente serán C. Pasando de una incidencia anual de 6.82 por 100.000 habitantes en 1997 a 2,3 en 2003, lo que representa una disminución del 66%. Pudiendo atribuirse esta reducción a la disminución de algunos de los factores de riesgo de transmisión del VHC como la drogadicción intravenosa.

Si sólo se declara el 20% de los casos de hepatitis virales agudas a los servicios de vigilancia epidemiológica, podríamos estimar que el número anual de casos de hepatitis aguda C con expresión clínica en España sería del

orden de 4.600 por año. La falta de centros centinelas para estudios epidemiológicos no permite poder conocer mejor la incidencia real de la hepatitis C en nuestro país.

Tanto el consumo de sustancias como las enfermedades psiquiátricas son comorbilidades frecuentes en la infección por VHC. La infección por el VHC se produce hasta en el 90% de los usuarios de drogas por vía parenteral (Patrick, Buxton, Bigham, & Mathias, 2000). En los EEUU son más de 2 millones de usuarios de drogas por vía parenteral, y la incidencia de la infección por el VHC se estima entre un 8% y un 25% de forma anual entre los más jóvenes. Los datos de los EEUU también indican que se diagnostican 30.000 nuevos casos de infección cada año, y la incidencia de la infección es más alta en nuevos consumidores de drogas y durante el primer año de uso de drogas (Nelson et al., 2011; K. Page et al., 2009). Se ha demostrado que la transmisión del VHC es de 10 a 15 veces mayor que la del VIH (K. Page et al., 2009; K. Page, Morris, Hahn, Maher, & Prins, 2013) lo que evidencia la facilidad con que se pueden transmitir en este grupo de población. También, las personas con trastornos por consumo de alcohol presentan mayores prevalencias en la infección por VHC que la población general. Hasta el 20% de una serie de 700 pacientes que demandaron tratamiento para el alcoholismo en Barcelona presentaban infección por VHC, según un estudio reciente (Rivas et al., 2013).

Las personas con enfermedades mentales graves representan aproximadamente el 2,6% de la población estadounidense (Rosenberg et al., 2001). Estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer enfermedades comórbidas como los trastornos por uso de sustancias (TUS), así como altos riesgo de infección por VIH y otros patógenos con vías similares de transmisión como el VHB y VHC (Regier, Farmer, Rae, Locke, Keith, Judd, & Goodwin, 1990). Un subgrupo de elevada prevalencia de alteraciones psiquiátricas son los coinfectados con VIH, 84% de los cuales han utilizado drogas intravenosas (IV) y en los que el 50% tiene historia de algún trastorno psiquiátrico (Caneo, González, & Soza, 2010).

La evidencia de estudios de EEUU ha demostrado elevadas tasas de prevalencia de VHC entre población con enfermedades mentales. En un estudio realizado en Connecticut (Rosenberg et al., 2001) entre junio 1997 y diciembre de 1998 con 931 personas con enfermedad mental grave, donde más del 42% tenía un TUS comórbido, se mostró que el VHC era 11 veces más prevalente entre este conjunto de población que para la población general de los EEUU. El TUS y sobre todo el uso de sustancias por vía parenteral, aumentó el riesgo de infección del VHC de 2,2 veces que sería en la población general a más de 31 veces. A pesar de la evidencia que sugiere altas tasas de infección por VHC entre los pacientes con enfermedad mental, pocos son los estudios que han investigado esto fuera de los EEUU.

En dos estudios australianos se investigaron los factores de riesgo conductuales para la infección del VHC entre este grupo de pacientes con enfermedad mental (Davidson et al., 2001; Thompson et al., 1997) evidenciando en ambos estudios conductas sexuales de riesgo y consumo de tóxicos más frecuente que en la población general.

La prevalencia de los trastornos psiquiátricos entre la población infectada con el VHC tiene una amplia diversidad (*Tabla 2*). Pudiéndose explicar esto por la variabilidad metodológica de los instrumentos utilizados en la investigación, en los criterios de inclusión y en la estrategia de evaluación que se utilizan (Caneo et al., 2010).

Estos estudios que muestran altas tasas de comorbilidad entre los trastornos psiquiátricos en la población con infección por VHC, además de altas tasa de comorbilidad entre el consumo de sustancias y trastornos psiquiátricos (El-Serag, Kunik, Richardson, & Rabeneck, 2002; Fireman, Indest, Blackwell, Whitehead, & Hauser, 2005) nos lleva a la introducción del concepto de trimorbilidad cuando la población infectada por VHC presenta un trastorno psiquiátrico junto con un TUS.

Tabla 2. Prevalencia de trastornos psiquiátricos en población infectados con el VHC. Tomada de Caneo C et al. Rev Med Chile. 2010

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

En el estudio llevado a cabo en el Veterans Affairs Medical Centers (El-Serag et al., 2002) entre los veteranos hospitalizados entre 1992 y 1999, se encontró una prevalencia del VHC del 1,77% (33.824 de los 1,9 millones hospitalizados). De estos el 85% tenían al menos un diagnóstico de trastorno mental ya fuera pasado o actual o un TUS, y el 62% tenían el trastorno mental y el TUS comórbido. Muy pocos veteranos tenían una enfermedad psiquiátrica sin tener asociado un TUS. Entre los hospitalizados que tenían la trimorbilidad el 85 % fueron diagnosticados de trastorno depresivo, el 71% con trastorno de ansiedad, el 43% con trastorno de estrés postraumático, el 42% con trastorno psicótico y el 30% con trastorno bipolar. Otro estudio

(Lehman & Cheung, 2002) también encontró una comorbilidad del 73,4% de veteranos con VHC y trastorno psiquiátrico y/o consumo de sustancias. Otro estudio llevado a cabo con población con infección por VHC (Zickmund, Hillis, Barnett, Ippolito, & LaBrecque, 2004) demostró que el 26% de los pacientes con infección por VHC recién diagnosticados tenían un diagnóstico psiquiátrico previo y el 35% tenían un consumo reciente o activo de sustancias.

### **1.3. Historia Natural**

Tras producirse la infección aguda, el 50-90% de los pacientes permanecerán asintomáticos. En Europa, el VHC se considera responsable de tan sólo el 10% de los casos de hepatitis aguda diagnosticados. El riesgo de cronicidad varía entre un 50-90%, dependiendo de la vía de transmisión, de la presencia de síntomas en la fase aguda (48-75% en sintomáticos y 85-90% en asintomáticos) o de la edad de adquisición de la infección (superior en mayores de 40 años) (Santantonio, Wiegand, & Gerlach, 2008).

La infección crónica suele ser asintomática u oligosintomática, con la presencia de síntomas inespecíficos como astenia, anorexia, náuseas, artromialgias, debilidad o pérdida de peso. La hepatitis crónica C es una enfermedad progresiva que puede evolucionar a diferentes grados de

fibrosis, hasta alcanzar la cirrosis, en un porcentaje de casos y en un periodo de tiempo variable, en el que influyen diferentes factores. La velocidad de progresión de la fibrosis no sigue un patrón lineal, sino que se acelera a medida que se incrementa la edad del huésped. Los diferentes estudios que han evaluado la historia natural de la infección han calculado que entre el 10-40% de los pacientes desarrollarán una cirrosis, en un periodo de seguimiento entre 20 y 30 años. Los factores que parecen influir en la aceleración de la progresión histológica dependen del virus, del huésped o de conductas socioambientales. No hay evidencia de que los factores virales, como el genotipo o la carga viral, influyan en la historia natural. Numerosos factores derivados del huésped pueden favorecer la progresión de la fibrosis. Entre ellos se encuentran el sexo masculino, la edad de contagio (mayor de 40 años), la raza afroamericana, los años de infección, la presencia de factores metabólicos (obesidad, esteatosis y diabetes mellitus), la normalidad de las transaminasas, el uso de tratamiento inmunosupresor, la coinfección con el VIH, con el virus de la hepatitis B o esquistosomiasis o ciertas comorbilidades como la hemocromatosis. Entre los condicionantes ambientales, el más importante es el consumo de alcohol. El tabaquismo también se ha relacionado con la evolución hacia cirrosis o el CHC (Seeff, 2009).

La presencia de cirrosis se ha relacionado con la aparición de complicaciones derivadas de la hipertensión portal como la descompensación hidrópica, la hemorragia por varices esofagogástricas, la encefalopatía hepática, el síndrome hepatorenal o la peritonitis bacteriana espontánea. El rango anual de descompensación entre los cirróticos y la mortalidad asociada es del 4% anual. La infección por el VHC es la principal causa de cáncer primario de hígado en Europa. La incidencia anual de CHC varía entre el 1-5% y la probabilidad de muerte por esta causa es del 33% anual (Yang & Roberts, 2010).

Afortunadamente, parece que la historia natural del VHC puede modificarse con el tratamiento antiviral. Se ha observado que la mayoría de los pacientes que consiguen eliminar el VHC normalizan las transaminasas y mejoran la inflamación hepática. El seguimiento a más largo plazo de estos pacientes también ha demostrado una estabilidad o incluso mejoría significativa de la fibrosis en más del 90% de los casos, disminuyendo el riesgo de desarrollo de cirrosis a medio plazo (0,5-1% a los 10 años frente a 7-10% en no respondedores). El tratamiento eficaz en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis disminuye la incidencia de complicaciones, de CHC y mortalidad de origen hepático frente a los tratamientos fallidos, así como el desarrollo de hipertensión portal clínicamente significativa (Alberti, 2011).

Se han descrito varias entidades clínicas que se han asociado al VHC y que se catalogan como manifestaciones extrahepáticas. La crioglobulinemia mixta y la glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa son las más claramente relacionadas; otras enfermedades asociadas son la porfiria cutánea tarda, el liquen plano o los síndromes linfoproliferativos (de la Revilla Negro, J, Porras, Cruz, & Panero, 2012).

#### **1.4. Diagnóstico**

Dado que la infección aguda con el VHC es generalmente asintomática, su diagnóstico precoz es muy infrecuente. En las personas que desarrollan una infección crónica por el VHC, esta puede muchas veces permanecer sin diagnóstico porque se mantiene asintomática hasta décadas después, cuando los síntomas producen un daño hepático de secundario a grave (World Health Organization, 2015).

La infección con el VHC se diagnostica en dos etapas:

- La detección de anticuerpos anti-VHC mediante un examen serológico revela que la persona está infectada con el virus.

- Si el examen es positivo se debe realizar una prueba de ARN del VHC para confirmar la infección crónica, dado que entre el 15 y el 45% de las personas infectadas con el VHC eliminan espontáneamente la infección mediante una respuesta inmunitaria fuerte, sin necesidad de tratamiento. Aunque ya no estén infectadas, los análisis serológicos de esas personas revelarán la presencia de anticuerpos anti-VHC.

Una vez que se haya diagnosticado la hepatitis C crónica a un paciente se deberá evaluar el grado de daño hepático (fibrosis o cirrosis). Esto puede hacerse por biopsia hepática o por diversas pruebas no invasivas. Además, se debería realizar una prueba de laboratorio para identificar el genotipo de la cepa de hepatitis C de esas personas. Hay seis genotipos del VHC que responden de manera diferente al tratamiento. Por otra parte, una persona podría estar infectada con más de un genotipo. El grado de daño hepático y el genotipo viral se utilizan para determinar la orientación del tratamiento y la gestión de la enfermedad. (World Health Organization, 2015)

El diagnóstico precoz puede prevenir problemas de salud derivados de la infección, y también la transmisión del virus. La OMS recomienda el examen de las personas que puedan correr un alto riesgo de infección. Los grupos de población más expuestos al riesgo de infección con el VHC son:

- los consumidores de drogas inyectables
- los receptores de productos sanguíneos infectados, y los pacientes sometidos a intervenciones invasivas en centros sanitarios cuyas prácticas de control de la infección son inapropiadas
- niños nacidos de madres infectadas con el VHC
- personas cuyas parejas sexuales están infectadas con el VHC
- personas infectadas con el VIH
- reclusos o personas que han estado en la cárcel en el pasado
- personas que han utilizado medicamentos por vía intranasal
- personas que hayan tenido tatuajes o perforaciones ornamentales (piercings).

## 1.5. Tratamiento

La hepatitis C no siempre requiere tratamiento, porque en algunas personas la respuesta inmunitaria eliminará la infección espontáneamente y algunas personas con infección crónica no llegan a presentar daño hepático. Cuando el tratamiento es necesario, el objetivo es la curación. La tasa de curación depende de algunos factores tales como la cepa del virus y el tipo de tratamiento que se dispensa.

La norma de atención para la hepatitis C está cambiando rápidamente. Hasta hace poco, el tratamiento de la hepatitis C se basaba en un tratamiento con interferón y ribavirina que exigía inyecciones semanales durante 48 semanas y curaba aproximadamente a la mitad de los pacientes, pero provocaba reacciones adversas frecuentes y en ocasiones potencialmente mortales.

Últimamente se han elaborado nuevos medicamentos antivirales, denominados agentes antivirales directos (AAD), que son mucho más eficaces y seguros y están mejor tolerados que los tratamientos antiguos. Un tratamiento con AAD puede curar a la mayoría de las personas infectadas por el VHC y es más breve (normalmente 12 semanas) y seguro. Aunque los costos de producción de estos agentes antivíricos son bajos, los precios inicialmente fijados por los fabricantes son muy elevados y, probablemente, dificultarán el acceso, incluso en países de ingresos altos (World Health Organization, 2015).

## **1.6. Disfunción cognitiva y VHC**

Se ha descrito que la hepatitis C crónica se asocia con trastornos neurológicos y psiquiátricos hasta en un 50% de los casos, siendo diferentes mecanismos patogénicos los que subyacen en tales alteraciones. Los

principales trastornos neurológicos asociados son los eventos cerebrovasculares, trastornos autoinmunes, síndromes encefalopáticos, mielitis, encefalomielitis y deterioro cognitivo. Y como principales trastornos psiquiátricos asociados destacan la depresión y la ansiedad (Monaco, Ferrari, Gajofatto, Zanusso, & Mariotto, 2012). No correlacionándose tales trastornos con la gravedad de la enfermedad hepática y siendo independientes de la encefalopatía hepática (Fletcher & McKeating, 2012)

Uno de los temas que ha tenido mayor auge en los últimos años ha sido el estudio de la patogénesis de la disfunción cognitiva en la infección por VHC. Sin embargo, continúan varias preguntas sin respuesta. En particular elementos en común entre la disfunción cognitiva en pacientes con VHC y pacientes con encefalopatía hepática mínima (EHM). Tampoco se conoce como las alteraciones metabólicas de las enfermedades hepáticas avanzadas interactúan con la disfunción cognitiva inducida por el VHC, y si estas alteraciones se invierten con la terapia antiviral.

La EHM es el deterioro cognitivo atribuible a la insuficiencia hepática y/o shunts portosistémicos en ausencia de encefalopatía hepática aguda (Ortiz, Jacas, & Córdoba, 2005). La EHM es clínicamente relevante, ya que afecta a la calidad de vida y al desempeño laboral de los pacientes

con enfermedad hepática crónica, y además es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de encefalopatía hepática (Stinton & Jayakumar, 2013).

La disfunción cognitiva en los pacientes con infección por VHC es una forma distinta de EHM. De hecho, la mayoría de los pacientes con VHC, independientemente de la fibrosis hepática, presentan alteraciones en el aprendizaje verbal, la atención, funciones ejecutivas y memoria al ser evaluados neuropsicológicamente. (D. Forton, Taylor - Robinson, & Thomas, 2003)

Laskus et al hizo un estudio del líquido cefalorraquídeo en trece pacientes donde se realizaba una punción lumbar con fines diagnósticos (Laskus et al., 2002). De los trece pacientes en ocho se detectaron secuencias de ARN del VHC. Diez tenían coinfección por VIH y cinco de ellos padecieron una meningitis aséptica. Un caso presentó meningitis reactiva, tres neurotoxoplasmosis, dos tuberculosis, uno neurosífilis y un caso leucoencefalopatía multifocal progresiva. En cuatro pacientes se encontraron diferentes cepas de VHC en el suero del LCR y en las células mononucleares de la sangre periférica. Las cepas del virus detectadas en el LCR fueron similares a las detectadas en las células mononucleares. Llevando este hallazgo a la hipótesis de que las células mononucleares de sangre periférica

infectadas por el VHC atraviesan la barrera hematoencefálica y de esta manera infectan al cerebro.

Estudios posteriores (D. M. Forton, Karayiannis, Mahmud, Taylor-Robinson, & Thomas, 2004; Wilkinson, Radkowski, & Laskus, 2009) confirmaron este hallazgo y demostraron que las células microgliales y en menor medida los astrocitos albergaban secuencias de ARN-VHC y proteínas específicas del VHC.

Recientemente se ha demostrado que la microcirculación endotelial cerebral expresa receptores para VHC y éste se replica dentro de las células endoteliales (Fletcher & McKeating, 2012). Aunque el nivel de replicación viral es generalmente bajo, exceptuando si hubiera alguna alteración de la barrera hematoencefálica, juega un importante papel en la patogénesis de la neuroinflamación. En otros estudios se comparó pacientes sin VHC y pacientes con VHC y se vieron que presentaban niveles significativamente más altos de citoquinas proinflamatorias a nivel cerebral (Liu, Zhao, & He, 2014; Wilkinson, Radkowski, Eschbacher, & Laskus, 2010). Anterior a éstos estudios Forton et al observó que la proporción de colina/creatina (indicador de inflamación) era significativamente mayor en los ganglios basales y la sustancia blanca de los pacientes con VHC en comparación con pacientes que presentaban infección por virus hepatitis B y controles sanos (D. M.

Forton et al., 2001). Este hallazgo se asoció con proporciones elevadas de mioinositol/creatina (marcador de densidad glial) (D. M. Forton et al., 2008). En posteriores análisis de metabolitos cerebrales se mostró que los niveles de colina y mioinositol eran significativamente mayores en los ganglios basales de pacientes con hepatitis crónica por VHC. También los niveles de N-acetil aspartato y N-acetil glutamato, relacionado con la eliminación de nitrógeno y densidad neuronal, fueron significativamente mayores en los ganglios basales de los pacientes con infección por VHC. Al evaluar estos mismo metabolitos con la puntuación obtenida de la escala “Fatigue Impact Scale Score”, se observó que tanto los marcadores de inflamación como los de densidad glial eran inversamente proporcionales al grado de fatiga obtenido con dicha escala (Bokemeyer et al., 2011).

Estos hallazgos son similares a lo observado en pacientes que presentan un accidente cerebrovascular donde las zonas prefrontales contralaterales a la zona lesionada presentaban elevación de la relación N-acetil aspartato/creatina (Glodzik-Sobanska et al., 2007). Esto se podría explicar como un mecanismo compensatorio de la inflamación cerebral relacionado con el VHC. Y cuando fallan lo mecanismos de compensación la fatiga y otros signos de deterioro cognitivo se ponen en evidencia.

Esta disfunción cerebral relacionada con la infección por el VHC no parece limitarse a alteraciones funcionales del SNC. En la sustancia blanca se apreció pérdida neuronal, alteraciones de varias vía de asociación, hipoperfusión cortical e hiperperfusión de los ganglios basales, como indicativo de inflamación cerebral en pacientes con infección por VHC sin cirrosis (Bladowska et al., 2013).

Durante el curso de la enfermedad por infección del VHC los pacientes realizan múltiples quejas neuropsiquiátricas, como la fatiga, la depresión, el deterioro cognitivo, que con frecuencia intervienen en el cumplimiento adecuado del tratamiento (Dieperink, Willenbring, & Ho, 2000; Dwight et al., 2000)

La fatiga es uno de los síntomas más frecuentes de los que se quejan los pacientes, hasta en un 97% de ellos informaron de tal síntoma en algún momento del curso de la enfermedad (Goh, Coughlan, Quinn, O'Keane, & Crowe, 1999). Numerosos estudios han informado de la relación entre la infección crónica por VHC y la fatiga, la depresión y el deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud, siendo independientes con la gravedad de la enfermedad hepática.

Aunque hay un gran número de posibles explicaciones para el desarrollo de estos síntomas, como son una historia de abuso de sustancias,

trastornos de personalidad asociados, el efecto del diagnóstico del VHC en sí mismo, ha habido un cierto interés reciente en la posibilidad de que haya un efecto biológico de la propia infección del VHC sobre la función cerebral.

Hay evidencia emergente de cierto deterioro neurocognitivo leve, pero significativo, en los pacientes con infección por VHC, que no se puede atribuir totalmente al abuso de sustancias, comorbilidad con trastornos depresivos o a la encefalopatía hepática. (D. M. Forton, Taylor-Robinson, & Thomas, 2002)

Varios estudios han observado déficits neuropsicológicos heterogéneos en pacientes infectados por VHC de forma crónica, incluyendo dominios cognitivos como la atención, velocidad de procesamiento, atención sostenida y velocidad psicomotora (D. M. Forton et al., 2002; Hilsabeck, Perry, & Hassanein, 2002; D. M. Forton et al., 2005). Casi un tercio de los pacientes con VHC pueden ser diagnosticados de trastornos cognitivos generalmente de grado leve. Los individuos con escasa reserva cognitiva parecen ser particularmente susceptibles a este deterioro inducido por el VHC (Bieliauskas et al., 2007). La base de los trastornos neurocognitivos podría estar en las alteraciones de dominios cognitivos dependientes del sistema del cuerpo estriado delantero, como la velocidad motora fina (Cherner et al., 2005), el aprendizaje (McAndrews et al., 2005), y la

velocidad de procesamiento (Hilsabeck et al., 2002). También se han descrito asociaciones entre la infección por VHC y el deterioro de funciones ejecutivas como el razonamiento, abstracción, flexibilidad mental (Bieliauskas et al., 2007; Cherner et al., 2005) y la inhibición en la respuesta verbal (Córdoba et al., 2003).

Un estudio realizado recientemente investigó el riesgo de demencia en los pacientes infectados de forma crónica por el VHC (Chiu et al., 2014). Durante el periodo de seguimiento de las 533.861 personas/año la tasa de incidencia de demencia fue para los casos de VHC positivo y VHC negativo de 56.0 y 4.7 por cada 1000 personas/año respectivamente ( $p < 0.05$ ). Estos resultados indicarían que el VHC podría aumentar el riesgo de demencia. Sin embargo, los datos aunque son obtenidos de una cohorte grande deberían ser confirmados por diferentes estudios y escenarios.

Aunque hay gran evidencia de relación entre la infección por el VHC y los trastornos neurológicos, también hay estudios que no lo confirman. Hilsabeck et al (Hilsabeck et al., 2002) no encontraron un patrón diferente de los déficits cognitivos entre los pacientes con hepatitis C crónica y los que presentaban enfermedad hepática crónica por diferente etiología. Cordoba et al (Córdoba et al., 2003) registraron un rendimiento neuropsiquiátrico normal en 40 pacientes con VHC positivo no cirróticos en comparación con

sujetos sanos. De forma similar, Abrantes et al (Abrantes, Torres, & de Mello, 2013) no encontró ninguna evidencia de una asociación entre la infección por el VHC y el deterioro cognitivo.

Aunque hay diferencias importantes entre los diferentes estudios en términos de características de los pacientes, el uso de grupo control, metodología y análisis estadístico, hay un acuerdo importante en que en una proporción de pacientes con infección crónica por VHC se evidencia un leve deterioro cognitivo (Perry, Hilsabeck, & Hassanein, 2008).

Los estudios tampoco han demostrado una constante asociación entre la fatiga y el deterioro cognitivo, aunque Weinssemborn et al observaron mayor disfunción cognitiva en los pacientes que presentaban mayor fatiga (K. Weissenborn et al., 2004). Se podría especular si el enlentecimiento psicomotor y de pensamiento junto con una disminución de la atención, podría producir que se necesitara más tiempo para la realización de las tareas rutinarias. Y esto ser interpretado por los pacientes como fatiga. Y tanto la fatiga como el deterioro cognitivo pueden ser causados por un tercer factor no identificado aún.

## 2. Patología Dual

### 2.1. Definición

En los últimos años está de actualidad la llamada “Patología Dual”. La patología dual se puede definir como una situación clínica que designa la existencia simultánea a lo largo del ciclo vital, de un trastorno adictivo y otro trastorno mental, o la intersección de ambas disfunciones (Torrens Melich, 2008).

Estos pacientes “duales” son pacientes especialmente graves tanto desde la perspectiva clínica como social y constituyen un reto terapéutico no sólo a título individual, sino también para los sistemas sanitarios, que deben hacer frente a pacientes complejos que están entre dos redes asistenciales diferenciadas: la red de atención a drogodependencias y la red de salud mental.

En líneas generales, casi el 40% de los pacientes con un diagnóstico de trastornos por abuso de alcohol y más del 50% de los diagnosticados de trastornos por consumo de otras drogas, recibe también, en algún momento de su vida, un diagnóstico de otro tipo de trastorno psiquiátrico (García-Campayo & Sanz Carrill, 2001).

Del mismo modo, los trastornos psiquiátricos clásicos, como la depresión, la ansiedad, el trastorno de personalidad antisocial o la esquizofrenia, suelen asociarse al consumo de sustancias de abuso. La ansiedad constituye un síntoma habitual en los pacientes con TUS, especialmente en pacientes alcohólicos, mientras que la cocaína o el cannabis pueden provocar estados de ansiedad y crisis de angustia o incrementar la sintomatología ansiosa previa, y el síndrome de abstinencia a diversas drogas puede cursar con síntomas de ansiedad y otros síntomas vegetativos. Los estados de abstinencia, el ansia por la sustancia y los trastornos de ansiedad presentan marcadas semejanzas neurobiológicas, existiendo una gran similitud entre el síndrome de abstinencia y el trastorno de pánico. Igualmente, el trastorno de estrés postraumático aumenta la posibilidad de abuso de sustancias, como una forma de automedicar aquellos síntomas desagradables, como la ansiedad, la hipervigilancia o los pensamientos intrusivos y aliviar las sensaciones de frialdad afectiva y evitación social. El paciente con trastornos afectivos, sobre todo depresión mayor, puede consumir alcohol buscando su efecto euforizante, mediante la automedicación, aunque el consumo crónico ocasiona efectos disfóricos, empeorando la ansiedad, irritabilidad y tristeza. Asimismo, los síntomas depresivos son habituales durante el síndrome de abstinencia a diversas drogas, como el alcohol, los opiáceos o los psicoestimulantes.

Es bastante frecuente que los pacientes con patología dual presenten también algún otro problemas de salud de tipo orgánico, por lo que, realmente, nos encontraríamos frente a un fenómeno de “morbilidad múltiple”.

Estas personas con coexistencia de enfermedad adictiva y otras patologías mentales acuden más a los servicios de urgencias y requieren más hospitalizaciones psiquiátricas, muestran más conductas de riesgo e infecciones relacionadas como la infección por el VIH y el virus de la hepatitis C (King, Kidorf, Stoller, & Brooner, 2000; Rosenberg et al., 2001), mayores tasas de desempleo y marginación (C. L. Caton et al., 1994) y más conductas violentas y criminales (Cuffel, Shumway, Chouljian, & Macdonald, 1994) que los que sólo tienen diagnóstico de drogodependencias o diagnóstico de otro trastorno psiquiátrico. Es decir, se trata de individuos graves desde la perspectiva psicopatológica, médica y social.

## **2.2. Evolución histórica**

La introducción definitiva del término “patología dual” tuvo lugar a final de la década de 1980. No obstante, desde la perspectiva conceptual, esta entidad comenzó a cobrar forma justo una década antes. A finales de la década de 1970, tras consolidarse el fenómeno de la desinstitucionalización

psiquiátrica, se publicaron una serie de trabajos en revistas del área de la psiquiatría que hacían referencia a un “nuevo paciente crónico” (Bachrach, 1982) y se comenzó hablar en estos términos en los círculos científicos. Bajo esta denominación se englobaba a cierto tipo de pacientes, generalmente jóvenes, con continuos ingresos y altas de los programas asistenciales comunitarios (C. L. Caton, 1981). Se trataba pues de pacientes de puerta giratoria y resistentes al tratamiento convencional. Para referirse a estos adolescentes y jóvenes, que no eran correctamente diagnosticados y tampoco correctamente tratados en los centros de asistencia psiquiátrica, pues existía una base de uso o abuso de alcohol u otras drogas, en un acto científico que tuvo lugar en 1980 se acuñó el término “young adult chronic patient” (Pepper, Kirshner, & Ryglewicz, 1981). Sin embargo, esta denominación fue demasiado breve y este término entró en desuso desde 1985, siendo sustituido por distintas acepciones y acrónimos que crearon gran confusión, como “mentally ill Chemicals abuser” (MICA), mayoritariamente en los estados de la costa este de Estados Unidos, como Nueva York, “chemically abusing mentally ill” (CAMI), más frecuentemente en los estados de la costa oeste, o “substance abusing mentally ill” (SAMI) (Ridgely, 1987).

Finalmente, durante los años 1988-1989 empezaron a ser ampliamente usados por los especialistas los términos “patología dual” y “diagnóstico dual” para referirse a los pacientes con una comorbilidad

psiquiátrica que incluía el abuso de sustancias (Evans, Katie, and J. Michael Sullivan., 1990; Hendrickson, Schmal, Albert, & Massaro, 1994). De hecho, en 1993, la American Psychiatric Association se refería ya a la patología dual como uno de los mayores problemas existentes en el campo de la salud mental en Estados Unidos.

Sin embargo, este término no fue universalmente aceptado, pues en 1994-1995, la Substance Abuse and Mental Health Services Administration expresó su preferencia por la denominación “coexistencia de abuso de sustancias y trastorno mental” o simplemente “comorbilidad”, para referirse a aquellos pacientes con criterios diagnósticos para uno o más trastornos psiquiátricos y uno o más trastornos por abuso de sustancias (Jacobs, Cahill, & Gold, 2005).

Incluso en la actualidad hay autores que no están de acuerdo con la acepción de patología dual, aduciendo que puede existir otro tipo de patología doble dentro del marco de la psiquiatría, independiente de los TUS, como la comorbilidad entre trastornos psiquiátricos y discapacidades del desarrollo. Además, apuntan que la patología dual, como hoy la entendemos, engloba a entidades muy heterogéneas, cuya gravedad puede ir desde pequeñas discapacidades, como en el caso de los trastornos de ansiedad, a la gravedad que supone un cuadro esquizofrénico o un trastorno

bipolar, además de no discernir, por ejemplo, entre abuso y dependencia de sustancias (Jacobs et al., 2005).

De cualquier forma, y a nivel coloquial, el término patología dual suele ser utilizado intercambiamente hoy en día con los términos diagnóstico dual, trastorno comórbido o concurrente, o comorbilidad psiquiátrica (Hendrickson et al., 1994).

### **2.3. Epidemiología**

En las últimas décadas, mediante estudios epidemiológicos, se ha clarificado la íntima y también significativa relación entre las conductas adictivas y otros trastornos psicopatológicos. La elevada prevalencia de esta comorbilidad indica que no puede ser desconocida por cualquier clínico que trate las enfermedades.

Los estudios epidemiológicos internacionales revelan que la comorbilidad de abuso/dependencia a sustancias se da entre el 70 y el 80% en los pacientes con esquizofrenia (Westermeyer, 2006), más del 60% en los pacientes con trastorno bipolar (Regier, Farmer, Rae, Locke, Keith, Judd, & Goodwin, 1990a), más del 70% en los trastornos de personalidad graves (Verheul, 2001), cifras mayores del 30 % en trastornos por ansiedad y

depresión (Compton, Thomas, Stinson, & Grant, 2007), al igual que ocurre con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Wilens, 2007).

Tanto los estudios llevados cabo en población general como los llevados a cabo en muestras clínicas, referían que la prevalencia de la concurrencia de trastornos por consumo de sustancias y otros trastornos psiquiátricos era elevada, situándose entre el 15-80% (Flynn & Brown, 2008). Este amplio rango de diferencia se puede deber a distintos factores, entre los que cabe destacar:

- la heterogeneidad de las muestras en las que se ha llevado el estudio: población general, personas que acuden en demanda de tratamiento, consumidores reclutados fuera de los servicios asistenciales
- el lugar en el que son atendidos: centros de la red de drogodependencias; recursos asistenciales de la red de salud mental; centros penitenciarios, etc.
- factores relacionados con la sustancia de abuso, tanto por sus efectos farmacológicos sobre el sistema nervioso central (sedantes, estimulantes, psicodélicos), como por su situación legal, disponibilidad y accesibilidad (cuánto más accesible sea una

sustancia, más posibilidades hay de que personas sin antecedentes psiquiátricos y con estilos de vida normalizados la consuman)

- factores intercurrentes como, por ejemplo, la presencia de infección por el VIH que a su vez también se asocia a psicopatología
- las dificultades diagnósticas que plantean problemas importantes y han sufrido cambios en los criterios utilizados a lo largo del tiempo.

No es fácil obtener información sobre las actividades de promoción y prevención de la Patología Dual en España. Una búsqueda de ensayos clínicos, metanálisis y guías de práctica revela una escasísima producción científica, casi nula, en los últimos años en España. Uno de los primeros estudios referente a esto se puso en marcha por parte del National Institute of Mental Health y fue el estudio conocido como *Epidemiologic Catchment Area Survey (ECA)*. Se realizó entre 1980 y 1984 en cinco ciudades norteamericanas, incluyendo una muestra de 20.291 sujetos, a los que se le aplicó el Diagnostic Interview Schedule, un instrumento que permite el diagnóstico de abuso de sustancias y de otros trastornos psiquiátricos en la misma entrevista. Los resultados del estudio ECA (Regier, Farmer, Rae, Locke, Keith, Judd, & Goodwin, 1990; Robins & Regier, 1991) reflejaron que el 28,9% de los pacientes con un trastorno mental habían presentado, adicionalmente, un trastorno por consumo de drogas ilegales frente al 13%

de la población sin trastorno mental. Por el contrario, el 36,5% de los sujetos con dependencia del alcohol presentaba otro trastorno mental comórbido, cifra que ascendía al 53,1% de pacientes con abuso o dependencia de otras drogas ilegales. Este estudio también puso de manifiesto que el 76,1% de sujetos dependientes de cocaína llegaban a presentar otros trastornos psiquiátricos, siendo este riesgo 11 veces superior al de la población normal, mientras que en los dependientes de opiáceos y cannabis el porcentaje de un diagnóstico dual era de 65,2% y 50,1%, respectivamente (*Tabla 3*).

Tabla 3: Prevalencia y odds ratios de trastornos psiquiátricos y trastornos por abuso de sustancias del estudio ECA. Obtenido de Regier, Darrel A., et al. *Jama* 264.19 (1990): 2511-2518.

Table 4.—Lifetime Prevalence and Odds Ratios (ORs)\* of Various Mental Disorders Among Persons With Specific and Any Substance Abuse Diagnoses: Five-Site ECA Combined Community and Institutional Sample Standardized to the US Population

Comorbid Disorder	Any Alcohol		Any Other Drug		Marijuana		Cocaine		Opiates		Barbiturates		Amphetamines		Hallucinogens	
	%(SE)	OR	%(SE)	OR	%(SE)	OR	%(SE)	OR	%(SE)	OR	%(SE)	OR	%(SE)	OR	%(SE)	OR
Any mental	36.6†(1.4)	2.3	53.1†(2.0)	4.5	50.1†(2.5)	3.8	76.1†(7.9)	11.3	65.2†(4.8)	6.7	74.7†(3.9)	10.8	62.9†(4.0)	6.2	69.2†(7.4)	8.0
Schizophrenia	3.8†(0.6)	3.3	6.8†(0.9)	6.2	6.0†(1.0)	4.8	16.7 (8.1)	13.2	11.4 (3.9)	8.8	8.0 (2.1)	5.9	5.5 (1.6)	3.9	10.0 (4.7)	7.4
Any affective	13.4†(0.9)	1.9	26.4†(1.8)	4.7	23.7†(2.2)	3.8	34.7 (8.6)	5.9	30.8†(4.7)	5.0	36.4†(4.2)	6.6	32.7†(3.5)	5.7	34.3†(7.4)	5.8
Any anxiety	19.4†(1.0)	1.5	28.3†(1.8)	2.5	27.5†(2.2)	2.3	33.3 (11.0)	2.9	31.6†(4.8)	2.8	42.9†(4.6)	4.5	32.7†(3.6)	2.9	46.0†(6.8)	5.0
Antisocial personality	14.3†(1.1)	21.0	17.8†(1.6)	13.4	14.7†(1.8)	8.3	42.7 (12.3)	29.2	36.7†(5.3)	24.3	30.3†(4.3)	19.0	24.5†(3.6)	14.3	28.5†(6.8)	15.6
Alcohol abuse or dependence	...		47.3†(1.9)	7.1	45.2†(2.3)	6.0	84.8†(4.9)	38.3	65.9†(4.7)	12.8	71.3†(3.9)	16.9	61.7†(4.0)	11.1	62.5†(8.1)	10.9

\*Ratio of the odds of having the comorbid disorder (rows) in the exposed group (columns) to the odds in the nonexposed group (not shown). ECA indicates Epidemiologic Catchment Area.

† $P < .001$  (prevalence in exposed group vs nonexposed group).

Posteriormente y con objeto de remediar ciertas limitaciones metodológicas del estudio ECA, se diseñó el segundo gran estudio epidemiológico a gran escala en Estados Unidos, el National Comorbidity Survey (NCS), cuyo objetivo fue el de estudiar la prevalencia, las causas y las consecuencias de la comorbilidad entre los TUS y los trastornos psiquiátricos no relacionados con el uso de sustancias. Este estudio se realizó entre 1990 y 1992 e incluyó una muestra comunitaria de 8.098 sujetos, a los que se les aplicó la Composite International Diagnostic Interview. De acuerdo con el NCS, el 28.8% de la población incluida cumplían un diagnóstico de trastorno actual por uso de sustancias, de los que el 42.7% presentaban un trastorno psiquiátrico comórbido (Kessler et al., 1994; Kessler et al., 1997).

Todos estos datos conforman la base nuclear del desarrollo de la patología dual como entidad patológica propia. Y se han visto reforzados por otros muchos estudios epidemiológicos realizados en distintos tipos de poblaciones y niveles asistenciales (*Tabla 4 y 5*) (Bolotner et al., 2011; Compton et al., 2007; Kessler et al., 2005; Kessler, Chiu, Demler, & Walters, 2005; Merikangas, Angst, Eaton, & Canino, 1996)(Arias et al., 2013)

Tabla 4: Diferencias en diagnósticos de trastornos mentales actuales y trastornos de personalidad entre pacientes duales y pacientes con trastornos mentales del eje I no duales. Obtenida de Arias, Francisco, et al. 2013

Diagnóstico	Duales (n=517) n (%)	Trastorno mental (n=126) n (%)	P	OR	IC (95%)
<b>Eje I: Diagnóstico actual*</b>					
Episodio depresivo mayor	160 (30,9%)	49 (38,9%)	0,1		
Distimia	114 (22,1%)	24 (19,0%)	NS		
Trastorno bipolar	162 (31,3%)	8 (6,3%)	0,001	4,9	2,5-9,8
Trastorno por angustia	151 (29,2%)	28 (22,2%)	NS		
Agorafobia	73 (14,1%)	8 (6,3%)	0,02	2,2	1,1-4,5
Fobia social	67 (13,0%)	10 (7,9%)	NS		
Trastorno obsesivo-compulsivo	51 (9,9%)	17 (13,5%)	NS		
Trastorno por estrés post-traumático	31 (6,0%)	1 (0,8%)	0,01	7,5	1,1-54,8
Psicosis	59 (11,4%)	18 (14,3%)	NS		
Bulimia	8 (1,5%)	5 (4,0%)	NS		
Trastorno por ansiedad generalizada	138 (26,7%)	18 (14,3%)	0,004	1,9	1,2-2,9
Riesgo suicidio (valorado por MINI)					
Presencia riesgo suicidio	208 (40,2%)	21 (16,7%)	0,001	2,4	1,6-3,6
Leve	127 (62,0%)	15 (71,4%)			
Moderado	26 (12,7%)	5 (23,8%)	0,07		
Grave	52 (25,4%)	1 (4,8%)			
<b>Diagnósticos eje I múltiples**</b>					
Cualquier trastorno del humor	329 (63,6%)	72 (57,1%)	NS		
Cualquier trastorno de ansiedad	297 (57,4%)	53 (42,1%)	0,002	1,4	1,1-1,7
Suma de trastornos del eje I Media (d.e)	2,0 (1,6)	1,5 (1,2)	0,001		
<b>Eje II***</b>					
Cualquier Trastorno de personalidad	346 (66,9%)	59 (46,8%)	0,001	1,4	1,2-1,8
T. paranoide	124 (24,0%)	13 (10,3%)	0,001	2,3	1,4-4,0
T. esquizoide	48 (9,3%)	4 (3,2%)	0,02	2,9	1,1-7,9
T. esquizotípico	67 (13,0%)	10 (7,9%)	NS		
T. antisocial	100 (19,3%)	1 (0,8%)	0,001	24,4	3,4-173
T. límite	132 (25,5%)	18 (14,3%)	0,007	1,8	1,1-2,8
T. histriónico	40 (7,7%)	7 (5,6%)	NS		
T. narcisista	46 (8,9%)	9 (7,1%)	NS		
T. por evitación	130 (25,1%)	23 (18,3%)	NS		
T. dependiente	59 (11,4%)	12 (9,5%)	NS		
T. obsesivo	124 (24,0%)	27 (21,4%)	NS		
T. pasivo-agresivo	69 (13,3%)	10 (7,9%)	0,1		
T. depresivo	144 (27,9%)	33 (26,2%)	NS		
Cualquier T. personalidad del Cluster A	173 (33,5%)	17 (13,5%)	0,001	2,5	1,6-3,9
Cualquier T. personalidad del Cluster B	206 (39,8%)	24 (19,0%)	0,001	2,1	1,4-3,0
Cualquier T. personalidad del Cluster C	217 (42,0%)	42 (33,0%)	0,08	1,3	0,97-1,6
Suma de trastornos del eje II Media (d.e)	2,1 (2,4)	1,3 (2,2)	0,001		

Nota - T= Trastorno. NS=No significativo. De=desviación estándar. \*Excluye Trastorno por uso de sustancias. \*\*T. del humor incluye: Episodio depresivo mayor, Distimia, Trastorno bipolar. T de ansiedad incluye: Trastorno por angustia, Agorafobia, Fobia social, Trastorno obsesivo-compulsivo, Trastorno por estrés posttraumático y Trastorno por ansiedad generalizada. \*\*\*T. personalidad del Cluster A incluye paranoide, esquizoide y esquizotípico. Cluster B incluye antisocial, límite, histriónico, narcisista. Cluster C: evitación, dependiente, obsesivo.

Tabla 5: "Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication." Obtenida de Kessler, Ronald C., et al. *Archives of general psychiatry* 62.6 (2005): 617-627.

**Table 2. Tetrachoric Correlations Among Hierarchy-Free 12-Month DSM-IV and WMH-CIDI Disorders and Factor Loadings From a Principal Axis Factor Analysis of the Correlation Matrix (n = 3199)\***

	Panic Disorder	Agoraphobia	Specific Phobia	Social Phobia	GAD	PTSD	OCD	SAD	MDE	Dysthymia
<b>Anxiety disorders</b>										
Panic disorder	1.0									
Agoraphobia	0.64†	1.0								
Specific phobia	0.49†	0.57†	1.0							
Social phobia	0.48†	0.68†	0.50†	1.0						
GAD	0.46†	0.45†	0.35†	0.47†	1.0					
PTSD	0.49†	0.47†	0.44†	0.43†	0.44†	1.0				
OCD‡	0.42	0.44	0.21	0.16	0.33	0.57†	1.0			
SAD	0.39†	0.31	0.32†	0.34†	0.36†	0.49†	-0.79	1.0		
<b>Mood disorders</b>										
MDE	0.48†	0.52†	0.43†	0.52†	0.62†	0.50†	0.42†	0.37†	1.0	
Dysthymia	0.54†	0.44†	0.44†	0.55†	0.55†	0.50†	0.36	0.41†	0.88†	1.0
MHE	0.51†	0.52†	0.39†	0.46†	0.49†	0.44†	0.40	0.40†	0.63†	0.56†
<b>Impulse control disorders</b>										
ODD	0.40†	0.48†	0.45†	0.47†	0.27†	0.53†	0.52	0.46†	0.48†	0.48†
Conduct disorder	0.26	0.24	0.17	0.28†	0.07	0.27	-0.81	-0.07	0.12	0.31
ADHD	0.38†	0.42†	0.34†	0.51†	0.46†	0.43†	0.26	0.37†	0.50†	0.51†
IED	0.32†	0.35†	0.27†	0.30†	0.31†	0.21†	0.25	0.29	0.39†	0.36†
<b>Substance disorders</b>										
Alcohol abuse	0.27†	0.22	0.10	0.22†	0.25†	0.27†	0.31†	0.09	0.24†	0.33†
Alcohol dependence	0.25	0.33	0.21†	0.31†	0.31†	0.34†	0.25	0.10	0.37†	0.38†
Drug abuse	0.16	0.08	0.07	0.22†	0.24†	0.14	0.32	0.06	0.25†	0.42†
Drug dependence	0.27	0.29	0.26	0.44†	0.35†	0.25	0.36	-0.81†	0.40†	0.56†
Prevalence	3.4	1.6	10.1	8.8	4.4	3.7	1.3	0.9	10.3	2.4
Percentage comorbid	80	97	62	74	85	75	65	71	76	99
Factor 1§	0.70	0.76	0.65	0.71	0.63	0.64	...	...	0.80	0.74
Factor 2§	0.12	0.09	0.03	0.18	0.17	0.16	...	...	0.19	0.33

	MHE	ODD	Conduct Disorder	ADHD	IED	Alcohol Abuse	Alcohol Dependence	Drug Abuse	Drug Dependence
<b>Anxiety disorders</b>									
Panic disorder									
Agoraphobia									
Specific phobia									
Social phobia									
GAD									
PTSD									
OCD‡									
SAD									
<b>Mood disorders</b>									
MDE									
Dysthymia									
MHE	1.0								
<b>Impulse control disorders</b>									
ODD	0.55†	1.0							
Conduct disorder	0.32†	0.50†	1.0						
ADHD	0.60†	0.58†	0.39†	1.0					
IED	0.43†	0.37†	0.42†	0.38†	1.0				
<b>Substance disorders</b>									
Alcohol abuse	0.37†	0.29	0.40†	0.27†	0.41†	1.0			
Alcohol dependence	0.41†	0.36	0.39	0.30	0.37†	1.0†	1.0		
Drug abuse	0.43†	0.40	0.41	0.36†	0.30†	0.67†	0.63†	1.0	
Drug dependence	0.38†	0.43	0.44	0.55†	0.38†	0.63†	0.71†	1.0†	1.0
Prevalence	3.8	1.1	1.0	4.1	6.6	5.0	2.2	2.4	0.7
Percentage comorbid	87	93	70	78	70	77	100	79	100
Factor 1§	0.66	0.60	0.26	0.60	0.39	0.11	0.21	0.08	0.29
Factor 2§	0.34	0.34	0.47	0.34	0.37	0.89	0.86	0.92	0.88

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; GAD, generalized anxiety disorder; IED, intermittent explosive disorder; MDE, major depressive disorder; MHE, manic/hypomanic disorder; OCD, obsessive-compulsive disorder; ODD, oppositional defiant disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder; SAD, separation anxiety disorder; WMH-CIDI, World Health Organization World Mental Health Survey Initiative version of the Composite International Diagnostic Interview.

\*Part 2 respondents in the age range 18 to 44 years (n = 3199).

†Significant at the  $P < .05$  level, 2-sided test.

‡Assessed in a random one third of the part 2 sample among respondents in the age range 18 to 44 years (n = 1025).

§Varimax rotation

La identificación de forma fiable y válida de un diagnóstico de comorbilidad psiquiátrica en sujetos que están consumiendo sustancias psicoactivas plantea dos problemas fundamentales.

- Por un lado, el hecho de que los efectos agudos y crónicos de las drogas sobre el sistema nervioso central, simulan síntomas de muchos de los trastornos mentales (por ejemplo, el insomnio producido por el consumo agudo de cocaína, indistinguible del insomnio de enfermedades psiquiátricas como la depresión), dificultando la diferenciación entre los síntomas psicopatológicos de los efectos agudos del consumo o de la abstinencia de la sustancia, de los propios de un trastorno psiquiátrico independiente.
- Por otro lado, el hecho de que los trastornos psiquiátricos son más “síndromes” (patrones de síntomas con algunas pruebas de validez clínica) que “enfermedades” con una fisiopatología conocida y con unos marcadores biológicos claros que sirvan como “patrón oro” para validar los diagnósticos.

## 2.4. Modelos etiopatogénicas

La elevada comorbilidad existente entre los trastornos psicóticos y los TUS, ha dado pie al desarrollo de abundante investigación sobre las bases etiopatogénicas que pudieran justificar dicha comorbilidad.

Desde la clínica se puede entender que las relaciones entre ambos tipos de trastornos son complejas, pues la presencia de un trastorno va a influir sobre la evolución del otro y viceversa. Y es partiendo de estas observaciones clínicas desde donde se han planteado las diferentes hipótesis etiopatogénicas (Batel, 2000; Mueser, Drake, & Wallach, 1998). Aunque se han propuesto diversas teorías para intentar explicar la elevada comorbilidad de patología psiquiátrica y TUS las podemos resumir en cuatro modelos etiopatogénicos básicos (Gregg, Barrowclough, & Haddock, 2007; Mueser et al., 1998):

- *Modelo de los factores comunes*: los trastornos psiquiátricos y los TUS compartirían una vulnerabilidad común, que podría ser biológica, psicológica o social. Aunque la mayor parte de los estudios se han centrado en la vulnerabilidad biológica (variantes genéticas de riesgo, disfunción de circuitos dopaminérgicos mesocorticolímbicos), otras circunstancias como la presencia de un trastorno antisocial de la personalidad o el bajo nivel socioeconómico se han postulado como

posibles factores de vulnerabilidad común para ambos tipos de trastorno.

- *Modelo del trastorno por uso de sustancias secundario a un trastorno psiquiátrico*: Los pacientes psiquiátricos consumirían tóxicos en un intento de paliar determinados síntomas relacionados con su enfermedad. Se trata de la hipótesis de la “automedicación” (E. J. Khantzian, 1997; E. J. Khantzian, 1985).
- *Modelo del trastorno psiquiátrico secundario al trastorno por uso de sustancias*: se plantea que el consumo de tóxicos podría causar o desencadenar enfermedades psiquiátricas. Sobretodo estudiado con respecto a la relación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia (Arendt, Rosenberg, Foldager, Perto, & Munk-Jorgensen, 2005). Se basaría en que la administración continuada de drogas provocaría cambios neuroadaptativos que llevarían a un trastorno psiquiátrico.
- *Modelos bidireccionales*: estos modelos proponen un interacción continua entre la patología psiquiátrica y el TUS, por la cual cada uno de los trastornos podría contribuir a desencadenar, perpetuar o agravar al otro, de una manera dinámica.

A día de hoy, ninguna de las hipótesis expuestas explica por completo la relación entre trastornos psiquiátricos y TUS. Cada modelo propuesto sólo explica parte de la comorbilidad encontrada, y hasta la fecha no se ha descrito y validado empíricamente un modelo con una capacidad explicativa suficiente para abarcar el completo fenómeno clínico de la patología dual.

## **2.5. Situación actual de la Patología Dual**

La Asociación Española de Patología Dual (AEPD) hace referencia a que existe un único enfermo mental y varias redes de tratamiento para estos pacientes, cuya entrada es aleatoria y condicionada a la presencia de un análisis transversal de sus síntomas.

En la actualidad partimos en España, de una red de tratamiento con peculiaridades asistenciales muy diferenciadas para los pacientes con adicciones (Andalucía, La Rioja, Madrid, Galicia, etc.) y con una coordinación escasa con la red de salud mental. La existencia de múltiples dispositivos y programas que deberían actuar sobre un mismo paciente hace que puedan surgir problemas de coordinación o de no delimitación de las responsabilidades sobre la atención a éste y que se traduzcan en intervenciones que interfieran entre sí o finalmente acaben en desatención.

La situación actual de ambas redes asistenciales, es muy heterogénea. Desde la red de Salud Mental no hay estrategias específicas ni planes de acción para el tratamiento de estos enfermos, salvo y excepcionalmente en algunas comunidades en las que la integración funcional ya es un hecho. En otras comunidades se han desarrollado de forma puntual acciones específicas principalmente en las redes de drogas como en el Instituto de Adicciones de la Comunidad de Madrid, la cual ha ido progresivamente diversificando los servicios y programas, con el fin de adaptar la atención a las necesidades de los pacientes.

Entre los colectivos que presentan una mayor dificultad para la adaptación a tratamiento, se encuentran los pacientes con patología dual, que presentan una conducta adictiva y otros trastornos psicopatológicos, cuyo número ha ido incrementándose progresivamente entre los pacientes tratados en la red de drogodependencias, cuando se ha mejorado la formación de los profesionales que pueden diagnosticar con mayor precisión.

Estos pacientes presentan importantes dificultades a la hora de realizar la valoración y diseñar la intervención; como es la complejidad del diagnóstico, la dificultad para prever la sintomatología y evolución del paciente, la implementación de estrategias terapéuticas complejas y un peor pronóstico en tratamientos ambulatorios. Todo ello generó la necesidad de desarrollar dispositivos específicos que permitieran estabilizar en los

pacientes estas patologías que aparecen de forma concomitante al consumo de drogas y facilitar una buena evolución posterior del tratamiento. Estos recursos asistenciales especializados en el diagnóstico y atención a pacientes que presentan una patología psiquiátrica asociada a la conducta adictiva o un agravamiento de la sintomatología relacionada con dicha conducta que cristaliza en un cuadro sindrómico complejo, requieren de un proceso de contención y estabilización intensivo de dichos trastornos a fin de poder facilitar una buena evolución en el tratamiento.

## **2.6. Tratamiento**

La realidad demuestra lo difícil y confuso que puede ser para un paciente con un trastorno dual de encontrar el tratamiento adecuado para él. Dicha dificultad puede provenir de su propia patología y los problemas internos que le genera (depresión, negación, alienación, etc.), pero de manera muy importante también puede derivarse de la descoordinación entre los diversos recursos asistenciales y los diferentes programas de tratamiento (Iglesias & Sierra, 2000).

Desde la toma de conciencia de la magnitud y especificidad de la problemática de los trastornos duales se han intentado desarrollar programas

terapéuticos ajustados a los mismos. Los modelos terapéuticos básicos que se han tenido en cuenta han sido los siguientes:

- *Tratamiento Secuencial*: Es el modelo históricamente más común de tratamiento de los pacientes duales. En este modelo el paciente es tratado primero en un sistema o red de tratamiento (Salud Mental o Drogodependencias) y posteriormente por el otro. El orden de los tratamientos puede depender de distintas variables: preferencia del clínico, magnitud de los trastornos, primacía en el tiempo y/o en la causalidad, etc. El tratamiento secuencial es doble pero no simultáneo ni integrado.
- *Tratamiento Paralelo*: Se trata del planteamiento terapéutico que implica al paciente simultáneamente en programas o recursos de tratamiento de Salud Mental y de Drogodependencias. Al igual que en la modalidad anterior, se utilizan recursos terapéuticos existentes en ambas redes por parte de los propios equipos, aunque con mayor coincidencia en el tiempo. Sin embargo el grado de coordinación entre ambos tratamientos es variable y probablemente insuficiente.
- *Tratamiento Integrado*: Este modelo combina elementos o recursos terapéuticos tanto de la red de Salud Mental como de la de Drogodependencias en un programa de tratamiento unificado para

pacientes con trastornos duales. Idealmente, este tipo de tratamiento se daría desde un mismo equipo que integrara a profesionales formados en los dos campos, capaces de seguir al paciente en su evolución y abordar su doble trastorno.

En los últimos años se ha hecho hincapié en que el tratamiento de los trastornos duales en dispositivos distintos (en paralelo) era inadecuado (Rubio Valladolid, 1998). Aunque los estudios sobre tratamientos integrados no han evaluado largos períodos de tiempo, la mayor parte de los autores y profesionales se muestran partidarios de este tipo de abordaje. Otra cuestión serán las dificultades que para estos tratamientos supongan el actual diseño y funcionamiento de la atención en Salud Mental y en Drogodependencias que se da generalmente en nuestro país.

No existen dudas de que el abordaje más adecuado para los trastornos duales sería el integrado aunque, dada la situación general, sería ya un logro conseguir un tratamiento paralelo y coordinado entre las redes implicadas.

En cualquier caso, en el tratamiento de los trastornos duales deben considerarse una serie de aspectos claves en el abordaje de estos pacientes como son (Araluce Iturbe, 1997):

- *Conexión con el tratamiento*: el objetivo es captar al paciente para el proceso de tratamiento con la finalidad de que se mantenga dentro del mismo. A ello contribuye esencialmente una relación individual personalizada, visiones a largo plazo y la adaptación de los esfuerzos a las necesidades del paciente.
- *Continuidad en el tratamiento*: de ahí la necesidad de realizar un abordaje integrado que evite la discontinuidad de las acciones terapéuticas, tan probables en la patología dual. La propuesta de un Terapeuta de Referencia o "Case Manager" facilita la integración y evita el riesgo de dispersión en este tipo de tratamientos donde pueden estar implicados más de un servicio.
- *Intención terapéutica*: entendida como la inclusión en el programa de líneas terapéuticas diversas capaces de dar respuesta a los diferentes niveles de complejidad, severidad e incluso motivación de los pacientes.

## 2.7. Las Redes De Tratamiento

La dualidad no sólo está en la patología sino también en el Sistema Asistencial. En nuestro país, salvo contadas excepciones, lo usual es que

coexistan dos redes de tratamiento relacionadas con estos trastornos, una de Salud Mental y otra de Drogodependencias.

Los problemas originados por los trastornos duales no parecen tener tanta relación en muchas ocasiones con el doble diagnóstico, sino con el hecho de que las patologías sean asignadas a recursos diferentes y con escasa coordinación. La realidad clínica, que en estos casos es compleja, requiere una respuesta de dos sistemas diferenciados en su organización (Salud Mental y Drogodependencias) que, a la postre, descomponen la realidad y la hacen doble.

Ambas redes suelen funcionar en la mayoría de las ocasiones por separado, sin ninguna coordinación y, lo que es peor, adolecen de criterios consensuados de tratamiento de estos trastornos. Igualmente, la actividad diagnóstica es cuanto menos parcial y en muchas ocasiones presenta sesgos derivados de las lagunas formativas existentes en este tema.

Ya se ha referido que el tratamiento más adecuado de la patología dual es el de tipo integrado. Existen varias vías para conseguir esta integralidad, la ideal sería crear equipos especializados en este tipo de trastornos con aptitudes suficientes en el campo de la Salud Mental y en el de las Drogodependencias. Pero aplicando un enfoque pragmático y de optimización de los recursos con los que se cuenta, se puede proponer un

modelo de intervención en paralelo que contemple una coordinación eficaz entre las dos redes existentes.

Es posible crear espacios intermedios entre las dos redes, con la voluntad e implicación de las mismas, dedicados al abordaje de esa intersección real que existe entre el campo de la Salud Mental y el de las Adicciones. La creación de esos espacios, con el común denominador de la coordinación, puede apoyarse eficazmente sobre tres pilares básicos:

- *La Formación*, entendida en sentido amplio, no sólo centrada en formar a los técnicos de Salud Mental en Drogodependencias y a los de Drogodependencias en Salud Mental, sino tender a una formación integrada e integradora sobre los trastornos duales. Se trata de ampliar el horizonte formativo de los clínicos, evitando la fragmentación que tantas veces ocurre en la asistencia en general y en este tema en particular.
- *El Diagnóstico*, en el sentido de buscar un consenso sobre los criterios e instrumentos que se utilizan para el mismo. Con frecuencia la falta de entendimiento entre los equipos surge de estos déficits de consenso en el lenguaje diagnóstico y de las ópticas parciales utilizadas en el mismo.

- *El Tratamiento*, sesiones clínicas conjuntas, interconsultas, planificaciones terapéuticas conjuntas y, de forma muy importante, la potenciación de la figura del terapeuta de referencia. Es interesante la creación de una unidad funcional conjunta, en la que se integren profesionales de Salud Mental y de Drogodependencias, que se reúna periódicamente para estudiar, planificar y coordinar el tratamiento de casos (González Saiz, 1997).

Es evidente que la problemática de la patología dual pone a prueba la coordinación entre las redes de Salud Mental y de Drogodependencias en estos momentos, apuntando quizás para el futuro nuevas perspectivas en el abordaje de las adicciones. Se han dado muchos intentos de acercamiento y coordinación entre ellas, pero la percepción general es que aún queda mucho camino (Iglesias & Sierra, 2000).

## ***CAPÍTULO II: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***



## 1. Justificación

Ante la existencia de diversos estudios realizados durante los últimos años que hacen referencia a la posible presencia de signos que revelan deterioro del rendimiento cognitivo en pacientes afectados por el VHC y que pudieran relacionarse directamente con la misma, se considera necesaria la realización de más investigaciones al respecto.

A pesar de líneas convergentes de evidencia que apuntan al efecto biológico del VHC dentro del Sistema Nervioso Central y de algunos mecanismos hipotéticos implicados, se mantiene, sin embargo, que existe una falta de evidencia irrefutable para probar definitivamente este hecho (Forton, 2012).

Esta necesidad de estudio se hace especialmente relevante en el caso de población de riesgo para sufrir infección crónica por VHC, como son los pacientes con antecedentes de consumos tóxicos (especialmente adicción a drogas por vía parenteral).

Son escasos los estudios sobre afectación cognitiva conductual del VHC en población con diagnóstico de Patología Dual, existiendo en ella otros factores que podrían funcionar como factores de confusión (bajo nivel socioeconómico, deterioro relacionado con la enfermedad mental y con el

TUS, posible efecto de tratamientos psicofarmacológicos, coinfección con VIH, entre otras).

Sin embargo, a pesar de ello creemos que es preciso realizar un completo estudio de estos pacientes, ya que pensamos que el mayor conocimiento de la enfermedad podría aportar mejoras en lo referente al acceso a su tratamiento y valoración de su eficacia.

Por ello se plantea un estudio piloto que incluye una evaluación cognitiva y conductual, así como los cambios en la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de Patología Dual, en ausencia y en presencia de infección crónica por el VHC. Pudiendo ayudar de este modo a realizar en un futuro estudios mayores para poder realizar inferencias de las implicaciones del VHC en población de alto riesgo como son los pacientes con Patología Dual y que per se presentan una alta gravedad a nivel psicopatológico, médico y social.

## 2. Hipótesis

Se hipotetiza que si los pacientes que presentan Patología Dual tienen comórbidamente infección crónica por el VHC sin cirrosis entonces presentarán mayores alteraciones cognitivo-conductuales y una peor calidad de vida relacionada con la salud, que aquellos que no tienen comórbidamente infección crónica por el VHC.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo general**

Evaluar como altera la infección por VHC los dominios cognitivos de una población de pacientes con patología dual.

#### **3.2. Objetivos específicos**

1. Evaluar si los pacientes con patología dual e infección crónica por VHC sin cirrosis, manifiestan diferencias en áreas de atención, aprendizaje, memoria y función ejecutiva en comparación con los pacientes con patología dual sin infección por VHC.
2. Evaluar si los pacientes con patología dual e infección crónica por VHC sin cirrosis, manifiestan diferencias en impulsividad en comparación con los pacientes con patología dual sin infección por VHC.
3. Evaluar si los pacientes con patología dual e infección crónica por VHC sin cirrosis manifiestan diferencias en fatigabilidad en comparación con los pacientes con patología dual sin infección por VHC.
4. Evaluar si los pacientes con patología dual e infección crónica por VHC sin cirrosis manifiestan diferencias en el nivel de calidad de

vida relacionada con la salud en comparación con los pacientes con patología dual sin infección por VHC.



## ***CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODO***



## 1. Sujetos

En la actualidad, disponemos de escasos datos de la prevalencia de patología dual en población española y sobre la distribución en la red asistencial de salud mental (González-Saiz et al., 2011; Gual, 2007). En el estudio realizado en la Comunidad de Madrid recientemente (Arias et al., 2013) se recogió una muestra de cada Centro de Salud Mental de 10-20 pacientes. En relación a la disfunción cognitiva de pacientes con patología dual tanto si tienen infección crónica por VHC como si no la tienen, no hay datos de la población española. Hay estudios realizados de disfunción cognitiva, sintomatología psiquiátrica e infección por VHC como el de Hilsabeck et al (Hilsabeck, Hassanein, Carlson, Ziegler, & Perry, 2003) donde la muestra utilizada fue de  $n=21$ . Otro estudio el de Bing Sun et al (Sun, Abadjian, Rempel, Monto, & Pulliam, 2013) donde medían la disfunción cognitiva en pacientes con VHC y comorbilidad o no con VIH, utilizaron una  $n= 17$  en cada uno de los grupos.

En nuestro estudio se incluyeron los pacientes que estaban en activo en la Consulta de Patología Dual del Servicio de Psiquiatría del Hospital del Henares que cumplían los criterios de inclusión, desde noviembre 2010 hasta mayo del 2015. El reclutamiento de los pacientes se realizó de forma consecutiva de aquellos pacientes que cumplían criterios de inclusión.

Este Programa de Patología Dual da cobertura a la población del Distrito Sanitario de Coslada, formado por varios municipios del este de la comunidad de Madrid, que forman en su conjunto el “Corredor del Henares”. Limita al oeste con la capital y al este con el Distrito de Alcalá de Henares. Se encuentra situado en el Área Asistencial Sureste y tiene una población de 170.000 habitantes. Los municipios que lo conforman son Coslada, San Fernando de Henares, Mejorada del Campo, Loeches y Velilla de San Antonio.

La responsable del Programa de Patología Dual es la Dra. Helen Dolengevich, quien integra la asistencia, tanto ambulatorio como de hospitalización, así como las interconsultas de estos pacientes. Trabaja asimismo en coordinación con los Centros de Atención Integral a Drogodependientes de los Ayuntamientos de Coslada, San Fernando de Henares y Mejorada del Campo.

En el momento de reclutar a los pacientes para este trabajo, el total de pacientes que se atendían en este programa era de 83 pacientes. De este número total de pacientes fueron 30 la muestra final que obtuvimos. Ya que 13 pacientes presentaban descompensación del trastorno mental, 8 pacientes estaban con descompensación del trastorno de consumo de sustancias, 9 pacientes tenían un seguimiento irregular y era imposible reclutarlos para el

estudio, 18 pacientes presentaban distintas patologías médicas que los excluían de poder ser reclutados y 5 pacientes estaban en Comunidades Terapéuticas en el momento del reclutamiento o estaban privados de libertad.

Esta muestra final formada por 30 pacientes se distribuyó en dos grupos. Un grupo de 11 sujetos que tenían infección por VHC sin cirrosis y 19 sujetos sin infección por VHC.

### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Patología Dual según criterios vigentes en el DSM IV-TR (American Psychiatric Association, 2002) tanto para trastornos mentales como para trastornos relacionados con uso de sustancias, diagnosticado por la psiquiatra que lleva el Programa de Patología Dual. Se incluyeron pacientes comprendidos entre 18 y 65 años.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron a aquellos pacientes que estaban en el momento del reclutamiento con descompensación de su trastorno mental y/o de su trastorno relacionado con sustancias. Incorporándose aquellos pacientes que mantenían un consumo de tóxicos mínimo estable y que no producía

descompensación en su trastorno mental ni en el trastorno relacionado con sustancias.

Se excluyeron aquellos pacientes que no quisieron participar. Pacientes con enfermedad por VHC con cirrosis o estados más avanzados de enfermedad hepática, carcinoma hepatocelular u otra enfermedad hepática de distinta etiología. Aquellos que presentaban coinfección por VIH o presentaban infección por VIH. Pacientes con enfermedad cerebrovascular previa conocida, evidencia clínica de demencia, enfermedad que comprometiera la función cognitiva, déficit de vitamina B12, ácido fólico y/o alteración tiroidea

## 2. Método

Utilizando un muestreo no probabilístico, los pacientes eran reclutados en la consulta del Programa de Patología Dual. Los pacientes que cumplían nuestros criterios de inclusión, recibieron información detallada de las características y objetivos del estudio diseñado y de la privacidad de los datos y dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Los datos demográficos y clínicos fueron obtenidos directamente por el doctorando de la Historia Clínica Digital Selene y recogidos en la hoja de recogida de datos. La valoración de las escalas fue llevada a cabo por el doctorando. Los datos fueron metidos por el doctorando en la base de datos realizada en el programa SPSS. 20 y estaban codificados por claves numéricas para mantener la privacidad en todo momento.

### 2.1. Datos demográficos

Se recogieron las siguientes variables:

1. *género*: se definió como una variable dicotómica mujer u hombre.
2. *edad*: se definió como una variable de escala dada en años

3. *estado civil*: se definió como una variable nominal con cuatro niveles de agrupación (soltero/a, casado/a, separado/a o divorciado/a, viudo/a)
4. *nivel de estudios*: se definió como una variable nominal con seis niveles de agrupación (primaria, secundaria, bachillerato, ciclos formativos de grado medio o formación profesional, universitarios o ciclos formativos de grado superior, sin estudios)
5. *actividad laboral*: se definió como una variable nominal con tres niveles de agrupación (en activo, en paro, receptor de algún tipo de pensión o ayuda social)
6. *convivencia*: se definió como una variable nominal con cuatro niveles de agrupación (solo, amigos, familia, indigente).

## 2.2. Datos clínicos

Se recogieron las siguientes variables:

1. *Trastorno mental diagnosticado*: se definió cada uno de los trastornos por separado como variables dicotómicas reflejando si estaba o no diagnosticado dicho trastorno. Siendo los trastornos

recogidos esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico, trastorno delirante, trastorno bipolar, trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno de personalidad. De acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2002). Recogido de la historia clínica del paciente según diagnóstico realizado por su psiquiatra responsable.

2. *Trastorno por consumo de sustancias*: se definió cada uno de los trastornos por separado como variables dicotómicas reflejando si estaba o no diagnosticado dicho trastorno, sin distinción entre abuso o dependencia. Siendo los trastornos recogidos por alcohol, cannabis, alucinógenos, opiáceos, benzodiacepinas, estimulantes (cocaína, amfetamina u otro estimulante) y otras sustancias. De acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM IV-TR (American Psychiatric Association, 2002)
3. *Consumo de sustancias a lo largo de su vida*: se definió cada una de las sustancias por separado como variables dicotómicas. Las sustancias recogidas fueron: alcohol, cannabis, alucinógenos, opiáceos, benzodiacepinas, estimulantes (cocaína, amfetamina u otro estimulante) y otras sustancias

4. *Consumo de sustancias en la actualidad*: se definió cada una de las sustancias por separado como variables dicotómicas. Las sustancias recogidas fueron: alcohol, cannabis, alucinógenos, opiáceos, benzodiacepinas, estimulantes (cocaína, anfetamina u otro estimulante) y otras sustancias, o abstinencia actual mínimo de un mes.
5. *Tratamiento que está tomando en la actualidad*: Se recoge el tratamiento que está prescrito por el psiquiatra del Programa de Patología Dual y recogido en la historia clínica. Definiéndose como variables dicotómicas cada uno de los posibles tratamientos prescritos: antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos, estabilizadores de humor, aversivos y/o estar incluido en el programa de mantenimiento de metadona.
6. *Infección crónica por Virus Hepatitis C*: se define esta variable como una variable dicotómica, recogida de la historia clínica del paciente y documentada con serología positiva para VHC y detección de carga viral plasmática en algún momento de su vida.
7. *Serología de VHB*: se definió como una variable dicotómica positiva o negativa. Se consideraba positiva cuando existía documentación de

la existencia de antígeno de superficie, independientemente de la detección de carga viral plasmática.

8. Niveles de *hemoglobina* recogida en g/dl, *hematocrito* en %, *plaquetas* en  $\mu\text{L}$ , glutamato-oxalacetato transaminasa (*GOT*), glutamato-piruvato transaminasa (*GPT*), gamma glutamiltransferasa (*GGT*) recogidas en U/L, *albúmina* recogida en g/dl , *bilirrubina* recogida en mg/dl , *vitamina B12* recogida en pg/ml, *ácido fólico* recogido en ng/ml, *TSH* recogida en  $\mu\text{U/ml}$ .

### **2.3. Escalas utilizadas para la evaluación neuropsicológica**

La batería neuropsicológica se eligió con escalas que fueran sensibles a las disfunciones producidas en las áreas asociadas a la infección por el VHC, estudiando los dominios cognitivos de atención, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria.

#### **2.3.1. Mini-Mental State Examination (MMSE)** (Bobes et al., 2011;

Bobes et al., 2011; Lobo, Escobar, Ezquerra, & Seva Díaz, 1980).

Esta escala fue desarrollada por Folstein y cols. (1975), ha sido traducido y adaptado al español por Lobo y cols. (1979). Dicha adaptación

conllevo algunas modificaciones respecto al test original, entre otras, la adición de dos nuevos ítems (dígitos en orden inverso y similitudes), lo que supuso un aumento de la puntuación total de 30 a 35.

Las áreas cognitivas que explora son:

- Orientación: temporal y espacial.
- Memoria inmediata
- Atención y cálculo
- Memoria diferida
- Lenguaje y praxis: nominación, repetición, comprensión de órdenes verbales, lectura, escritura espontánea y copia de dibujo.

Además permite valorar el nivel de conciencia actual.

Esta escala nos permite detectar el deterioro cognitivo y evaluar su gravedad. Además se usa para establecer un seguimiento de los cambios cognitivos a lo largo del tiempo, y con ello documentar la respuesta de un individuo a un tratamiento concreto.

Se trata de un instrumento heteroaplicado que requiere un tiempo de aplicación breve, de aproximadamente 5-10 minutos. Ha demostrado

suficiente validez y fiabilidad en poblaciones psiquiátricas, neurológicas, geriátricas y de otros campos.

El tiempo de corrección es de 5 minutos, aproximadamente. Se obtiene una puntuación total que es la suma de las puntuaciones de cada uno de los ítems. Dicha puntuación oscila entre 0-35. En adultos, el punto de corte recomendado es de 27/28. Puntuaciones menores o iguales a 27 se consideran indicativas de posible deterioro cognitivo, y puntuaciones mayores o iguales a 28 indicativas de funcionamiento cognitivo normal.

En población geriátrica (mayores o igual a 65 años) el punto de corte está en 23/24, de tal forma que puntuaciones menores o iguales a 23 se consideran indicativas de posible deterioro cognitivo, y puntuaciones mayores o igual a 24 indicativas de funcionamiento cognitivo normal.

**2.3.2. Symbol Digit Modalities Test (SDMT)** (Ardila & Ostrosky, 2012; Smith, 1982).

Es una prueba neuropsicológica centrada en la valoración de ciertas funciones neurocognitivas, principalmente memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de información, atención sostenida, focalizada y selectiva, función visuoespacial y praxias constructivas.

Al paciente se le explica que consiste en sustituir bajo limitaciones de tiempo símbolos y que él debe completar el número que le corresponde.

Este formato lo hace apto para ser administrado también en forma oral, eliminando de esta manera el componente grafomotor que puede enturbiar los resultados. El formato oral puede ser particularmente útil con pacientes cuyo trastorno atencional tiende a afectar las actividades en curso, puesto que estos pacientes son propensos a saltar o repetir ítems o líneas (dado que no hay ninguna marca de lápiz que le indique por donde va) a menos que se ayuden con el dedo. Estas fallas de mantener el control de lo que se realiza proveen evidencia de los tipos de problemas que estos pacientes encuentran cuando tratan de realizar sus actividades diarias. Otra virtud del SDMT es que hay tres pares de figuras en espejo, que hace saltar problemas de inatención a los detalles o fallas en apreciar cambios de orientación

En nuestra muestra utilizamos la versión escrita del SDMT, empleando la lámina de dimensiones estándar disponible en lengua castellana. Es una prueba heteroaplicada que consiste en identificar nueve símbolos con diferentes formas geométricas, que se corresponden con los números del 1 al 9. A continuación, se rellena a mano las casillas en blanco situadas bajo una figura geométrica, escribiendo el número correspondiente. Hay un periodo de prueba en el que se permite ayudar al sujeto a cubrir las

10 primeras casillas. Posteriormente, se cronometran 90 segundos durante los cuáles se deben rellenar el mayor número de casillas posible, siendo la puntuación máxima 110.

A pesar de ser una prueba de uso generalizado que se encuentra frecuentemente incluida en baterías breves de exploración neuropsicológicas, no todas las poblaciones en las que es objeto de aplicación disponen de valores normativos de referencia. Utilizando nosotros en este caso valores comparativos entre los distintos pacientes y no habiendo punto de corte.

### **2.3.3. Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)** (Ardila & Ostrosky, 2012; Auditory & Test, 1996; Boone, Lu, & Wen, 2005)

El objetivo de este test es evaluar memoria inmediata, curva de aprendizaje, estrategia de aprendizaje, interferencia, confusión o confabulación, retención a corto y largo plazo. Sin embargo, se utiliza especialmente para la evaluación de la memoria episódica verbal.

En un primer paso se realiza el aprendizaje verbal por medio de la lectura de una lista de 15 palabras no relacionadas entre si al paciente. Posteriormente se le pide un recuerdo libre después de cada lectura, lo que se repite 5 veces, e inmediatamente después, la presentación de una segunda

lista con otras 15 palabras (lista interferencia), pidiéndole el recuerdo libre de esta lista. En un segundo paso, se le pide la repetición de las palabras de la primera lista, lo que permite evaluar el impacto de la interferencia. Posteriormente se evalúa el recuerdo libre a los 30 minutos (memoria a largo plazo) y finalmente el reconocimiento de los ítems en una lista, para poder determinar si la dificultad o el déficit se deben a perturbaciones o alteraciones en el proceso de almacenamiento o de recuperación de la memoria verbal. Permitiendo evaluar la curva de aprendizaje. Así mismo, permite tener en cuenta el número de errores, fabulaciones, repeticiones e intrusiones.

En nuestra muestra comenzamos el test diciéndole al paciente que le íbamos a leer una lista de palabras (lista A) y una vez que terminada la lectura de las palabras, tendría que decir todas las palabras que recordase (recuerdo libre). Se le explicó que esto lo tendríamos que repetir 5 veces, es decir, se leerían las palabras y debería de hacer el recuerdo, cada una de las 5 veces, registrando también el orden en que las dice y si hubiera errores (repetición, fabulación, etc.). Posteriormente, se leyó otra lista de palabras distintas (lista B) y se le pidió el recuerdo inmediato de las mismas. Se registró también el orden en que fueron recordadas, así como también, los errores (perseveraciones, interferencias, etc.). Una vez finalizado el punto anterior, se le dijo al paciente que dijera todas las palabras que recordaba de

la primera lista (lista A). La comparación, con el número de palabras que recordaba antes de la lista interferencia (lista B), permitió deducir el efecto de la interferencia sobre la memoria. A los 30 minutos se le volvió a pedir al paciente el recuerdo de las palabras (Lista A) y se registró (memoria a largo plazo). Finalmente, se le mostró al paciente una lista de palabras para que reconociera la mayor cantidad de palabras, que pudieran no haber sido recuperadas por el paciente por recuerdo espontáneo, pero que estaban almacenadas en la memoria.

El puntaje de cada ensayo es el número de palabras correctamente recordadas tanto en el recuerdo inmediato como en el demorado, además se obtienen un puntaje de interferencia y otro de reconocimiento. Con estos puntajes se puede evaluar la curva de aprendizaje a lo largo de los 5 ensayos, interferencia retroactiva (de la Lista B sobre el recuerdo de la lista A), esto es cuando la reproducción de la segunda lista es suficiente para “borrar” las huellas de memoria de la primera o la interferencia proactiva (de la lista A sobre la lista B) en donde el sujeto es capaz de repetir únicamente las palabras de la primera lista y la exactitud del recuerdo, así como efectos de primacía y recencia.

#### **2.3.4. Trail Making Test (TMT)** (Ardila & Ostrosky, 2012)

La prueba de Rastreo o de Trazo o el *Trail Making Test* (TMT) es una prueba de lápiz y papel, creada por Partington & Leiter (1949) y posteriormente se incorporó a la Batería Neuropsicológica de Halsted Reitan (Reitan & Wolfson, 1985). La efectividad de esta prueba para discriminar sujetos con daño cerebral del resto de la población ha sido reportada en varios trabajos por lo que paso a ser una de las herramientas más utilizadas por los neuropsicólogos

Consta de dos partes. La parte A mide habilidades motoras, visoespaciales de búsqueda visual y atención sostenida. En tanto que la parte B implica flexibilidad mental y atención dividida.

Se le explica al paciente que la parte A consiste en una hoja en la cual se encuentran distribuidos al azar los números del 1 al 25. Él debe unir los números con una línea recta en orden consecutivo creciente lo más rápido posible. La parte B guarda cierta semejanza formal con la forma A, pero con una diferencia en la demanda cognitiva. Hay números del 1 al 13, y letras de la A a L, distribuidos al azar. El paciente debe unir los estímulos alternando números y letras, respetando el orden numérico ascendente y alfabético. La secuencia que debe seguir, es 1-A-2-B-3-C, etc., lo cual exige flexibilidad para la alternancia continua. Ambas partes poseen una hoja de práctica que

se le hace antes y se comienza a cronometrar inmediatamente tras finalizar la consigna. Se le indica que si cometiera algún error, se le interrumpirá marcándole el error, y deberá continuar desde el último elemento completado correctamente. No se detiene el cronómetro durante la corrección.

Una vez finalizada la prueba se registra el tiempo empleado en segundos. La cantidad de errores se anota, pero para el puntaje sólo se considera el tiempo utilizado (que será mayor obviamente, si el sujeto ha cometido errores, debido al tiempo que demanda la corrección). Se suele tener en cuenta también los errores cometidos, tomando en cuenta tanto la cantidad como el tipo de éstos. Un único error en la parte A (como sería la omisión de un número en la secuencia, esto es, 1, 2, 3, 5 por ej.) aún empleando un tiempo bajo, es ya un indicador importante de alguna falla en la atención. En la parte B, si bien un error puede hallarse entre los desempeños normales, la presencia de más de uno de ellos puede también ser reveladora. En este caso puede haber dos tipos de errores, uno que es el más frecuente es el tipo de error denominado “perseverativo”, en donde el sujeto no logra alternar entre un número y una letra, y permanece en una misma secuencia esto es por ejemplo, número, letra, número, número, (1-A-2-3) o “no perseverativo”, cuando si bien mantiene la alternancia de las series, equivoca el orden (por ej., 1-A-2-B-4-C). La persistencia en la comisión de

errores, aún luego de la corrección por parte del examinador tiene un valor significativo.

Diversos estudios han encontrado un efecto significativo de la escolaridad y de la cultura en esta prueba. Si los sujetos tienen más de 8 años de escolaridad la denominación de los números y de las letras está automatizada, por lo que la prueba mide flexibilidad cognitiva. Sin embargo en la población de baja escolaridad este conocimiento no está automatizado y por lo tanto esta prueba no mide flexibilidad cognitiva.

### **2.3.5. STROOP** (Ardila & Ostrosky, 2012; C. Golden, 1978; Stroop, 1935)

En 1935 Stroop diseñó la tarea conocida como test STROOP de colores y palabras. En 1978, Golden hace una versión que es la usada frecuentemente. Consiste en una página de palabras con 100 nombres de colores (rojo, verde, azul) impresos en tinta negra, una página de color con 100 “x” impresas en tinta ya sea roja, verde o azul y una página Color-Palabra con 100 palabras de la primera página (rojo, verde, azul) impresos en colores de la segunda página (el color y la palabra no coinciden). El paciente ve cada hoja y se mueve por columnas leyendo palabras o nombrando el color.



Investigaciones han demostrado que los efectos de interferencia son más acusados en sujetos con daños en hemisferio izquierdo, sobre todo en el lóbulo frontal (Perret, 1974). Puntuaciones bajas en la condición de interferencia pero normales en las otras dos condiciones, suelen asociarse con lesiones prefrontales aisladas, principalmente del lado izquierdo o bilateral. Este patrón de resultados es sensible a formas tempranas de atrofia cerebral que afectan a zonas prefrontales y también a atrofas posteriores producidas por causas tales como el abuso crónico de drogas. Puntuaciones bajas en las condiciones de interferencia y control pero normales en la de no interferencia, se relaciona con lesiones cerebrales en el hemisferio derecho, que causan una incapacidad para clasificar las claves de color. Cuando todas las puntuaciones son bajas, este patrón se asocia con lesiones en el hemisferio izquierdo o de tipo difuso. Si existe poca interferencia, suele indicar lesiones del hemisferio izquierdo, mientras que una interferencia normal sugiere la existencia de un problema más difuso. Finalmente, cuando todas las puntuaciones son normales, este resultado se observa en sujetos normales pero también en algunos pacientes con daños cerebrales, principalmente si se localizan en el hemisferio derecho.

Mediante este test se pretende evaluar la capacidad del sujeto para inhibir una respuesta automática y para seleccionar una respuesta en base a un criterio arbitrario. Usado para medir la atención selectiva.

Lo administramos a nuestra muestra de forma heteroaplicada. Se le presentó al paciente las páginas con el siguiente orden:

- Primera: la que contiene nombres de colores (ROJO, VERDE, AZUL) impresos en tinta negra.
- Segunda: la que está formada por filas de X impresas en colores distintos (ROJO, VERDE, AZUL).
- Tercera: la que contiene nombres de colores (ROJO, VERDE, AZUL) que se presentan impresos en un color distinto al que corresponde a la palabra escrita.

Las hojas se colocaron directamente frente al sujeto en una superficie plana. Se le indicó que si lo deseaba, éste las podía girar hasta un ángulo máximo de 45°, a la derecha o a la izquierda. No permitiendo que este giro superara el ángulo indicado ni que el sujeto las levantara o las separara de la superficie en que estaban colocadas. La tercera página debía estar situada en la misma posición que la segunda: de modo que si el sujeto mantenía la segunda página en la misma posición que tenía cuando se le entregó, debería mantener también la tercera en esa misma posición, sin girarla en ningún sentido. No permitiendo tapar las hojas de ninguna forma. Posteriormente se le dio instrucciones sobre el objetivo de la prueba. Se le indicó que debería

empezar a leer en voz alta las columnas de palabras, de arriba a abajo, comenzando por la primera hasta llegar al final de la misma y después continuar leyendo, por orden, las siguientes columnas sin detenerse. Si terminaba de leer todas las columnas antes de que se le dijera que se había terminado el tiempo concedido, volvería a la primera columna y continuaría leyendo hasta que se le diera la señal de terminar. Se le recordó que no debía interrumpir la lectura hasta que se le dijera “¡Basta!” y que debía leer en voz alta tan rápidamente como le fuera posible. Si se equivocaba en una palabra, se le diría “NO” y el paciente corregiría el error volviendo a leer la palabra correctamente y continuando leyendo las siguientes sin detenerse. Estas instrucciones se le repitieron tantas veces como fueron necesarias, hasta que el paciente comprendió claramente qué es lo que debía de hacer. Tras comenzar y transcurridos 45 segundos se le dijo “Basta” y se rodó con un círculo la última palabra que había leído. Si terminó toda la página y volvió a empezar se puso 1 dentro del círculo.

Las instrucciones para la SEGUNDA PÁGINA fueron iguales que para la primera pero se le explicó que en este caso debía de nombrar los colores de cada uno de los grupos de X que estaban en la página. Y el tiempo que se empleó fue también de 45 segundos.

Para la TERCERA PARTE además de darle las mismas instrucciones de comienzo de la prueba se le dijo que debía de decir el color de la tinta con el que estaban escritas cada una de las palabras de las columnas, sin tener en cuenta el significado de cada una de las palabras. Y se empleó también el mismo tiempo que para las otras dos páginas.

Una vez finalizada la prueba se contabiliza el número de palabras y/o elementos leídos y se obtienen tres tipos de puntuaciones:

- **P** es el número de palabras leídas en la primera página
- **C** es el número de elementos realizados en la página de los colores (2ª página).
- **PC** es el número de elementos realizados en la tercera página

Los errores a pesar de no contarse producen una puntuación total algo menor ya que se hace que el sujeto repita el elemento.

Las puntuaciones medias que se han obtenido en una población española han sido de 119 en Palabra, 79 en Color y de 50 en interferencia (C. Golden, 1994). Para nuestro estudio no utilizamos puntos de corte, sino valores comparativos entre los distintos pacientes.

## 2.4. Escalas utilizadas para la evaluación psiquiátrica

### 2.4.1. Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989; Rosa et al., 2014)

La Escala de Intensidad de Fatiga fue diseñada por Krupp et al para la valoración de este síntoma en neurología. Se ha mostrado adecuado para valorar la intensidad de la fatiga fundamentalmente en cuadros neurológicos como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y poliomielitis, aunque también se ha utilizado en trastornos del sueño. Ha demostrado ser una prueba válida y fiable en pacientes con infección por VHC (Rosa et al., 2014). En nuestro estudio utilizamos la Escala de Intensidad de Fatiga de Krupp adaptada por Bulbena (Bulbena, de Larrinoa Palacios, Pedro P Fernández, & Berrios, 2000)

Es una escala multidimensional que valora aspectos psicosociales y genéricos. Mucho se ha debatido sobre la relación entre fatiga y depresión. Aunque la fatiga puede ser común en cuadros depresivos, ambos son independientes.

Es una escala autoaplicada que consta de 9 ítems con respuesta tipo Likert con 7 posibilidades (0 equivale a totalmente en desacuerdo, 4 equivale a indiferente y 7 equivale a totalmente de acuerdo). Los ítems que se valoran

son: “Mi motivación se reduce cuando estoy fatigado”, “El ejercicio me produce fatiga”, “Me fatigo fácilmente”, “La fatiga interfiere en mi funcionamiento físico”, “La fatiga me produce con frecuencia problemas”, “La fatiga me impide hacer ejercicio físico continuado”, “La fatiga interfiere en el desempeño de algunas obligaciones y responsabilidades”, “La fatiga es uno de mis tres síntomas que más me incapacitan”, “La fatiga interfiere en mi trabajo, familia o vida social”.

El punto de corte de las puntuaciones se sitúa en 5 para diferenciar entre presencia o ausencia de síntoma. Aunque el objetivo nuestro fue comparar las puntuaciones de los distintos grupos sin valorar individualmente cada una de las puntuaciones.

#### **2.4.2. Cuestionario de SF-36 sobre el estado de salud** (Bobes et al., 2011; Ware Jr & Sherbourne, 1992)

El SF-36 es un instrumento para evaluar el nivel de calidad de vida relacionada con la salud, conceptualmente basado en un modelo bidimensional de salud: física y mental. Ha demostrado su fiabilidad y validez de aplicación en pacientes con esquizofrenia y depresión (Pukrop et al., 2003).

El cuestionario consta de 36 ítems que se agrupan en 8 subescalas:

- Funcionamiento físico (FF): 10 ítems (3<sup>a</sup>-3j) que evalúan el grado en que la salud del individuo limita una serie de actividades físicas, tales como ejercicios intensos, caminar, etc.
- Rol físico (RF): 4 ítems (4<sup>a</sup>-4d) que evalúan hasta qué punto los problemas de salud física interfieren en el funcionamiento ocupacional del paciente.
- Dolor (D): 2 ítems (7, 8) que evalúan tanto el grado de dolor como la interferencia que produce en la vida del paciente.
- Salud general (SG): 5 ítems (1, 11<sup>a</sup>-11d) referidos a la percepción personal del estado de salud, así como a una serie de creencias respecto a la salud del paciente.
- Vitalidad (V): 4 ítems (9a, 9e, 9g, 9i) que valoran el nivel de fatiga y energía del paciente.
- Funcionamiento social (FS): 2 ítems (6, 10) que interrogan acerca de las limitaciones en la vida sociofamiliar por problemas de salud.

- Rol emocional (RE): 3 ítems (5a-5c) que evalúan hasta qué punto los problemas emocionales interfieren con el funcionamiento ocupacional del paciente.
- Salud mental (SM): 5 ítems (9b-9d, 9f, 9h) que evalúan el estado de ánimo del paciente (inquietud, intranquilidad, desánimo) durante el último mes.
- El ítem 2 no puntúa en ninguna de las subescalas.

Las 8 escalas se agrupan a su vez en dos medidas sumarias: salud física y salud mental. Las escalas que forman la medida sumaria de salud física son: FF, RF, D, SG y V. Las escalas que forman la medida sumaria de salud mental son: SG, V, FS, RE y SM.

Es una escala autoaplicada. Los ítems se puntúan con escalas tipo Likert de rango variable, desde 2 valores hasta 6. El marco de referencia temporal es el momento actual.

La calificación proporciona un perfil de calidad de vida, con puntuaciones en las 8 escalas, así como dos medidas sumarias: la física y la mental. Todas las puntuaciones que se obtienen oscilan entre 0 y 100. No existen puntos de corte; sino que a mayor puntuación, mejor calidad de vida. Para la corrección se transforman las puntuaciones crudas de cada

dimensión a una escala de 0 a 100, siendo “0”= la peor puntuación del estado de salud y “100” = la mejor puntuación del estado de salud. Se establecen las puntuaciones lineales intermedias necesarias según el número de posibilidades de respuesta en cada ítem, y no todas las respuestas tienen el mismo valor ya que depende del número de posibilidades de respuesta para cada pregunta. En cada ítem se asume que la distancia o intervalo entre categorías contiguas dentro de un ítem es siempre la misma y los ítems que tiene cada una de las 8 dimensiones, tienen el mismo peso. Se promedian las puntuaciones de los ítems de cada dimensión y se obtiene la puntuación de cada una de las 8 dimensiones.

### **2.4.3. Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11)** (Bobes et al., 2011; Patton & Stanford, 1995)

La escala de impulsividad de Barrat es un instrumento diseñado para evaluar la impulsividad.

Consta de 30 ítems agrupados en 3 subescalas de impulsividad:

- Cognitiva (8 ítems: 4, 7, 10, 13, 16, 19, 24 y 27)
- Motora (10 ítems: 2, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 23, 26 y 29)

- Impulsividad no planeada (12 ítems: 1, 3, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 28 y 30)

Es un instrumento autoaplicado. Cada ítem se puntúa según una escala Likert de frecuencia de 4 grados, desde raramente o nunca hasta siempre o casi siempre. A la hora de corregir, es necesario tener presente que algunos de los ítems están formulados en sentido inverso. La corrección proporciona una puntuación total (suma de las puntuaciones en las 3 subescalas) y puntuaciones en las 3 subescalas (suma de las puntuaciones en cada uno de los ítems que las constituyen). Excepto en los ítems formulados en sentido inverso, el valor de la respuesta es 1, raramente o nunca; 2, ocasionalmente; 3, a menudo; 4, siempre o casi siempre. Los ítems formulados en sentido inverso (1, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 17, 19, 22, 30) la puntuación es la revés, siendo 4, raramente o nunca y 1, siempre o casi siempre.

Desde el punto de vista clínico, posee mayor relevancia la puntuación total. No existiendo punto de corte propuesto y en varios estudios se ha sugerido utilizar como punto de corte la mediana de la distribución.

### 3. Análisis Estadístico

La descripción de los datos cualitativos se ha realizado en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante  $\text{media} \pm \text{desviación típica}$ , mínimo y máximo, mediana y rango intercuartílico (P25-P75).

En la comparación de datos cuantitativos entre dos grupos, se utilizó el test de la de U-Mann Whitney.

Los datos cualitativos se compararán mediante el test de la Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos  $p$  inferiores 0.05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SPSS 20.0.

## 4. Consideraciones Éticas

El protocolo de estudio de este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación Clínica del Hospital de la Princesa, Madrid.

Al tratarse de un estudio observacional el único requerimiento ético fue el mantenimiento de la confidencialidad respecto a la información de los pacientes. En todo momento se mantuvo su anonimato mediante la adecuada codificación y disociación de su identidad en la base de datos.

## ***CAPÍTULO IV: RESULTADOS***

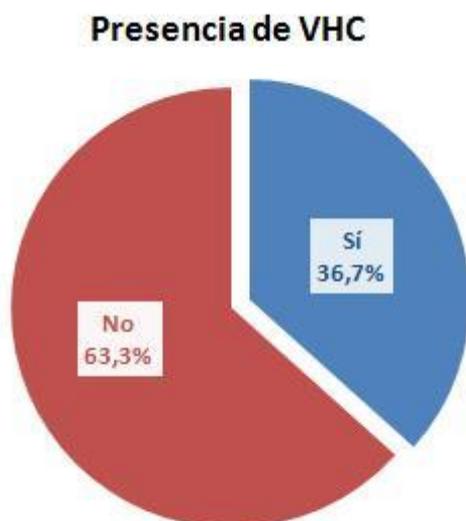




## 1. Resultados

De los 30 pacientes duales, 11 (36.7%) presentaban VHC y 19 (63.3%) no presentaban VHC. (*Figura 2*)

Figura 2. Distribución de la presencia de VHC



## 1.1. Datos socio-demográficos

### Muestra total

Los pacientes presentan una edad media de 42.1 ( $\pm 9.1$ ) años y 73.7% son hombres.

Respecto al nivel de estudios, el 20.0% tiene estudios primarios, el 36.7% estudios secundarios, el 16.7% bachillerato, el 13.3% módulo/FP y el 13.3% estudios universitarios, no habiendo ningún paciente sin estudios.

En la *Tabla 6* se muestran los resultados de los datos socio-demográficos.

<b>Tabla 6. Datos socio-demográficos</b>					
		<b>Total</b>	<b>Presencia de VHC</b>		<b>p-valor</b>
			<b>Sí</b>	<b>No</b>	
		<b>N=30</b>	<b>11 (36.7%)</b>	<b>19 (63.3%)</b>	
<b>Edad</b>					
N (n missing)		21 (9)	7 (4)	14 (5)	<b>0.028</b> U
Media (DE)		42.1 (9.1)	49.6 (3.9)	38.4 (8.7)	
Mediana (P25-P75)		43.0 (39.0-48.5)	49.0 (47.0-54.0)	40.0 (37.8-43.3)	
Min-Max		18.0-55.0	44.0-55.0	18.0-50.0	
<b>Sexo</b>					
Hombre	n(%)	22 (73.3)	8 (72.7)	14 (73.7)	1.000 F
Mujer	n(%)	8 (26.7)	3 (27.3)	5 (26.3)	
<b>Nivel de estudios</b>					
Primaria	n(%)	6 (20.0)	4 (36.4)	2 (10.5)	0.261 Fc
Secundaria	n(%)	11 (36.7)	5 (45.5)	6 (31.6)	
Bachillerato	n(%)	5 (16.7)	1 (9.1)	4 (21.1)	
Modulo/FP	n(%)	4 (13.3)	1 (9.1)	3 (15.8)	
Universitario	n(%)	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (21.1)	
<b>Actividad Laboral</b>					
Activo	n(%)	10 (33.3)	2 (18.2)	8 (42.1)	0.480 Fc
Paro	n(%)	9 (30.0)	4 (36.4)	5 (26.3)	
Pensionista	n(%)	10 (33.3)	5 (45.5)	5 (26.3)	
Estudiante	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
<b>Estado civil</b>					
Soltero	n(%)	13 (43.3)	4 (36.4)	9 (47.4)	0.404 Fc
Casado	n(%)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	
Separado/divorciado	n(%)	12 (40.0)	6 (54.5)	6 (31.6)	
Viudo	n(%)	2 (6.7)	1 (9.1)	1 (5.3)	
<b>Con quien vive</b>					
Solo	n(%)	7 (23.3)	4 (36.4)	3 (15.8)	0.481 Fc
Familia	n(%)	22 (73.3)	7 (63.6)	15 (78.9)	
Amigos	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
U=Test de la U de Mann-Whitney F=Test exacto de Fisher Fc=Test exacto de Fisher corregido para tablas rxc					

El 33.3% están laboralmente activos, el 30.0% se encuentran en paro, el 33.3% son pensionistas y el 3.3% son estudiantes.

El 43.3% están solteros, el 10.0% casados, el 40.0% separados o divorciados y el 6.7% viudos.

El 23.3% viven solos, el 73.3% con familiares y el 3.3% con amigos.

### Muestra que presenta VHC

Los pacientes presentan una edad media de 49.6 ( $\pm 3.9$ ) años y 72.7% son hombres.

Respecto al nivel de estudios, el 36.4% tiene estudios primarios, el 45.5% estudios secundarios, el 9.1% bachillerato y el 9.1% módulo/FP. Ninguno presenta estudios universitarios.

El 18.2% están laboralmente activos, el 36.4% se encuentran en paro y el 45.5% son pensionistas.

El 36.4% están solteros, el 54.5% separados o divorciados y el 9.1% viudos.

El 36.4% viven solos y el 63.6% con familiares.



### Muestra que no presenta VHC

Los pacientes presentan una edad media de 38.4 ( $\pm 98.7$ ) años y 73.7% son hombres.

Respecto al nivel de estudios, el 10.5% tiene estudios primarios, el 31.6% estudios secundarios, el 21.1% bachillerato, el 15.8% módulo/FP y el 21.1% estudios universitarios.

El 42.1% están laboralmente activos, el 26.3% se encuentran en paro, el 26.3% son pensionistas y el 5.3% son estudiantes.

El 47.4% están solteros, el 15.8% casados, el 31.6% separados o divorciados y el 5.3% viudos.

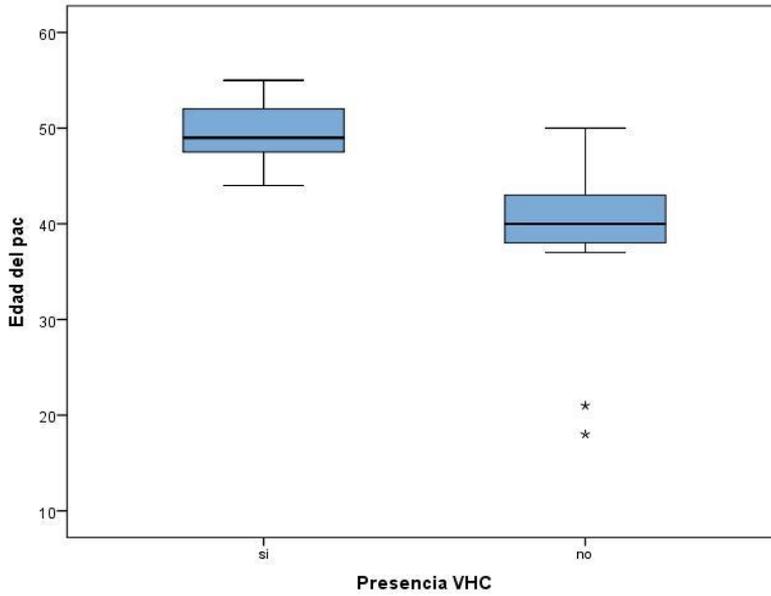
El 15.8% viven solos, el 78.9% con familiares y el 5.3% con amigos.

### Comparación entre los pacientes que presentan VHC y los que no

Sólo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para la edad de los pacientes.

Puede observarse como los pacientes que presentan VHC tienen una edad mayor que los pacientes que no presentan VHC [Mediana (P25-P75): 49.0 (47.0-54.0) vs. 40.0 (37.8-43.3)], siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.028$ ).

Figura 3. Edad



## 1.2. Enfermedades mentales

### Muestra total

El 6.7% sufre esquizofrenia, el 3.3% trastorno psicótico, el 3.3% trastorno delirante, el 10.0% trastorno bipolar, el 40.0% trastorno depresivo, el 10.0% trastorno ansiedad, el 6.7% TDAH y el 43.3% trastorno personalidad.

En la *Tabla 7* se muestran los resultados de las enfermedades mentales

<b>Tabla 7. Enfermedades mentales</b>					
		<b>Total</b>	<b>Presencia de VHC</b>		<b>p-valor</b>
			<b>Sí</b>	<b>No</b>	
		<b>N=30</b>	<b>11 (36.7%)</b>	<b>19 (63.3%)</b>	
<b>Esquizofrenia</b>					
Sí	n(%)	2 (6.7)	2 (18.2)	0 (0.0)	0.126 F
No	n(%)	28 (93.3)	9 (81.8)	19 (100.0)	
<b>T.esquizoafectivo</b>					
Sí	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	nc
No	n(%)	30 (100.0)	11 (100.0)	19 (100.0)	
<b>T.psicótico</b>					
Sí	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1.000 F
No	n(%)	29 (96.7)	11 (100.0)	18 (94.7)	
<b>T.delirante</b>					
Sí	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	1.000 F
No	n(%)	29 (96.7)	11 (100.0)	18 (94.7)	
<b>T.bipolar</b>					
Sí	n(%)	3 (10.0)	1 (9.1)	2 (10.5)	1.000 F
No	n(%)	27 (90.0)	10 (90.9)	17 (89.5)	
<b>T.depresivo</b>					
Sí	n(%)	12 (40.0)	4 (36.4)	8 (42.1)	1.000 F
No	n(%)	18 (60.0)	7 (63.6)	11 (57.9)	
<b>T.ansiedad</b>					
Sí	n(%)	3 (10.0)	1 (9.1)	2 (10.5)	1.000 F
No	n(%)	27 (90.0)	10 (90.9)	17 (89.5)	
<b>TDAH</b>					
Sí	n(%)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (10.5)	0.520 F
No	n(%)	28 (93.3)	11 (100.0)	17 (89.5)	
<b>T.personalidad</b>					
Sí	n(%)	13 (43.3)	3 (27.3)	10 (52.6)	0.259 F
No	n(%)	17 (56.7)	8 (72.7)	9 (47.4)	
F=Test exacto de Fisher nc=no comparable					

### Muestra que presenta VHC

El 18.2% sufre esquizofrenia, ninguno trastorno psicótico, ninguno trastorno delirante, el 9.1% trastorno bipolar, el 36.4% trastorno depresivo, el 9.1% trastorno ansiedad, ninguno TDAH y el 27.3% trastorno personalidad.

### Muestra que no presenta VHC

Ninguno sufre esquizofrenia, el 5.3% trastorno psicótico, el 5.3% trastorno delirante, el 10.5% trastorno bipolar, el 42.1% trastorno depresivo, el 10.5% trastorno ansiedad, el 10.5% TDAH y el 52.6% trastorno personalidad.

### Comparación entre los pacientes que presentan VHC y los que no

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

## **1.3. Uso de sustancias a lo largo de la vida**

### Muestra total

El 86.7% de los pacientes han sido consumidores de alcohol, el 73.3% han consumido cannabis, el 50.0% alucinógenos, el 63.3% opiáceos,



el 46.7% han usado BZD, el 96.7% estimulantes y el 16.7% han consumido otros tóxicos. Ningún paciente ha consumido nuevas drogas.

Las combinaciones más frecuentes de sustancias consumidas han sido:

- Alcohol-Cannabis-Alucinógenos-Opiáceos-BZD-Estimulantes (20.0%)
- Alucinógenos-Estimulantes (10.0%)

En la *Tabla 8* se muestran los resultados del consumo de sustancias a lo largo de la vida del paciente.

<b>Tabla 8. Uso de sustancias - Consumo lifetime</b>					
		Total	Presencia de VHC		p-valor
			Sí	No	
		N=30	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
<b>Alcohol</b>					
Sí	n(%)	26 (86.7)	8 (72.7)	18 (94.7)	0.126 F
No	n(%)	4 (13.3)	3 (27.3)	1 (5.3)	
<b>Cannabis</b>					
Sí	n(%)	22 (73.3)	10 (90.9)	12 (63.2)	0.199 F
No	n(%)	8 (26.7)	1 (9.1)	7 (36.8)	
<b>Alucinógenos</b>					
Sí	n(%)	15 (50.0)	6 (54.5)	9 (47.4)	0.705 C
No	n(%)	15 (50.0)	5 (45.5)	10 (52.6)	
<b>Opiáceos</b>					
Sí	n(%)	19 (63.3)	10 (90.9)	9 (47.4)	<b>0.023</b> F
No	n(%)	11 (36.7)	1 (9.1)	10 (52.6)	
<b>BZD</b>					
Sí	n(%)	14 (46.7)	7 (63.6)	7 (36.8)	0.156 F
No	n(%)	16 (53.3)	4 (36.4)	12 (63.2)	
<b>Estimulantes</b>					
Sí	n(%)	29 (96.7)	11 (100.0)	18 (94.7)	1.000

No	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	F
<b>Otros tóxicos</b>					
Sí	n(%)	5 (16.7)	2 (18.2)	3 (15.8)	1.000
No	n(%)	25 (83.3)	9 (81.8)	16 (84.2)	F
<b>Nuevas drogas</b>					
Sí	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	nc
No	n(%)	30 (100.0)	11 (100.0)	19 (100.0)	
<b>Combinación de sustancias</b>					
ALC-CAN-ALU-OPI-BZD-EST-OTR	n(%)	2 (6.7)	2 (18.2)	0 (0.0)	0.102 Fc
ALC-CAN-ALU-OPI-BZD-EST	n(%)	6 (20.0)	4 (36.4)	2 (10.5)	
ALC-CAN-ALU-OPI-EST	n(%)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (10.5)	
ALC-CAN-ALU-BZD-EST	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
ALC-CAN-ALU-EST-OTR	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
ALC-CAN-ALU-EST	n(%)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (10.5)	
ALC-CAN-OPI-EST	n(%)	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	
ALC-CAN-BZD-EST-OTR	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
ALC-CAN-BZD-EST	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
ALC-CAN-EST	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
ALC-CAN	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
ALC-OPI-BZD-EST	n(%)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (10.5)	
ALC-OPI-EST	n(%)	2 (6.7)	0 (0.0)	2 (10.5)	
ALC-EST	n(%)	3 (10.0)	1 (9.1)	2 (10.5)	
CAN-OPI-BZD-EST	n(%)	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	
CAN-OPI-EST	n(%)	2 (6.7)	2 (18.2)	0 (0.0)	
ALU-OPI-EST-OTR	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
F=Test exacto de Fisher C=Chi-cuadrado Fc=Test exacto de Fisher corregido para tablas rxc nc=no comparable ALC=Alcohol / CAN=Cannabis / ALU=Alucinógenos / OPI=Opiáceos / EST=Estimulantes / OTR=Otras					

### Muestra que presenta VHC

El 72.7% de los pacientes han sido consumidores de alcohol, el 90.9% han consumido cannabis, el 54.5% alucinógenos, el 90.9% opiáceos,

el 63.6% han usado BZD, el 100.0% estimulantes y el 18.2% han consumido otros tóxicos. Ningún paciente ha consumido nuevas drogas.

Las combinaciones más frecuentes de sustancias consumidas han sido:

- Alcohol-Cannabis-Alucinógenos-Opiáceos-BZD-Estimulantes (36.4%)
- Alcohol-Cannabis-Alucinógenos-Opiáceos-BZD-Estimulantes-Otras (18.2%)
- Cannabis-Opiáceos-Estimulantes (18.2%)

#### Muestra que no presenta VHC

El 94.7% de los pacientes han sido consumidores de alcohol, el 63.2% han consumido cannabis, el 47.4% alucinógenos, el 47.4% opiáceos, el 36.8% han usado BZD, el 94.7% estimulantes y el 15.8% han consumido otros tóxicos. Ningún paciente ha consumido nuevas drogas.

Las combinaciones más frecuentes de sustancias consumidas han sido:

- Alcohol-Cannabis-Alucinógenos-Opiáceos-BZD-Estimulantes (10.5%)
- Alcohol-Cannabis-Alucinógenos-Opiáceos-Estimulantes (10.5%)

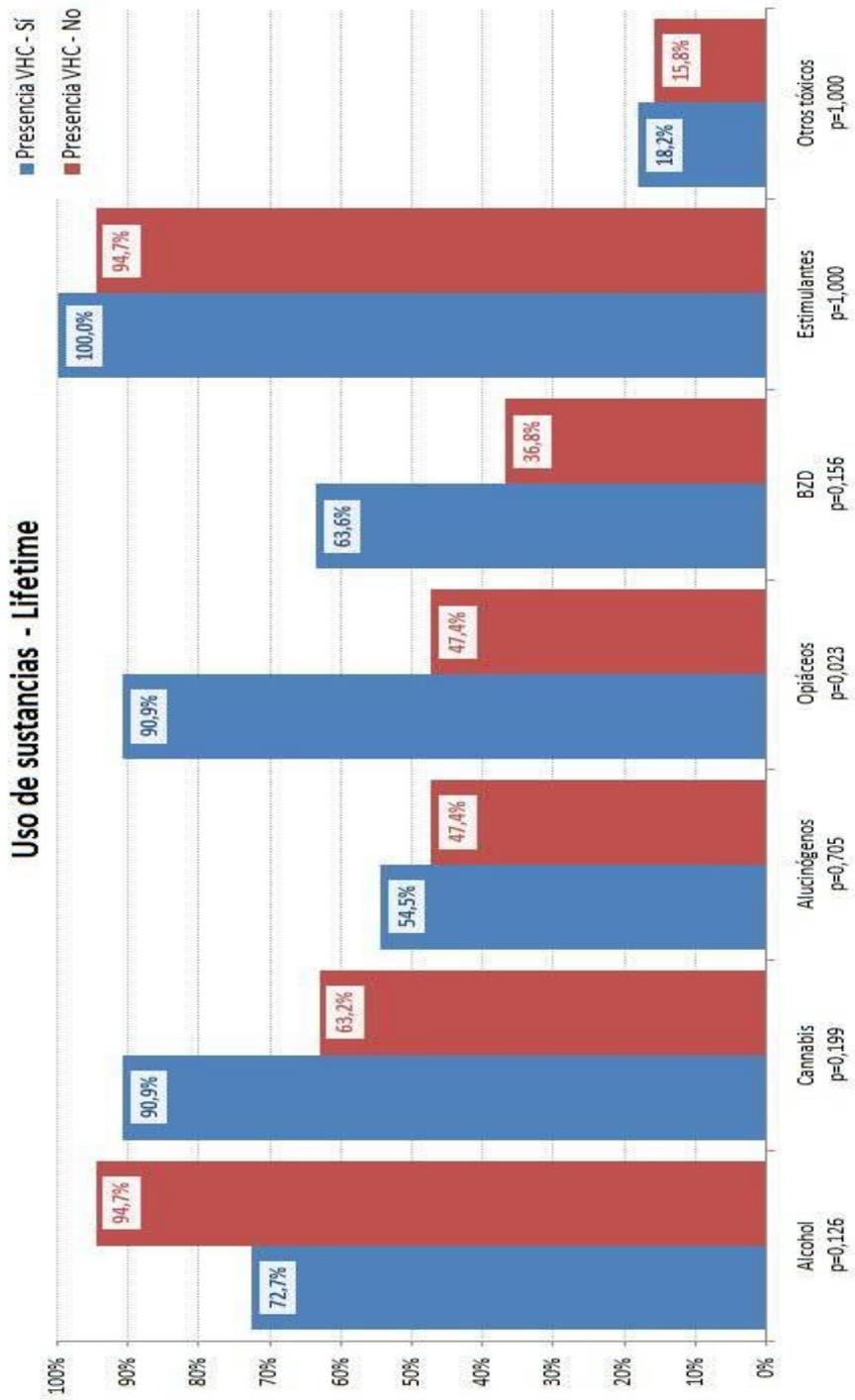
- Alcohol-Cannabis-Alucinógenos-Estimulantes (10.5%)
- Alcohol- Opiáceos-BZD-Estimulantes (10.5%)
- Alcohol-Opiáceos-Estimulantes (10.5%)
- Alcohol-Estimulantes (10.5%)

#### Comparación entre los pacientes que presentan VHC y los que no

Sólo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el consumo de opiáceos.

Puede observarse que el consumo de opiáceos a lo largo de la vida es más frecuente en los pacientes que presentan VHC. El 90.9% de los pacientes que presentan VHC han sido consumidores de opiáceos frente al 47.4% de los pacientes que no presentan VHC, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.023$ ). (*Figura 4*)

Figura 4. Distribución del uso de opiáceos (lifetime) en función de la presencia de VHC



## 1.4 Uso de sustancias en el momento actual

### Muestra total

El 63.3% de los pacientes muestran abstinencia al uso de sustancias.

El 13.3% de los pacientes consumen alcohol, el 20.0% cannabis, el 3.3% opiáceos y el 10.0% estimulantes. En la actualidad, ningún paciente consume alucinógenos, BZD ni otras sustancias.

Las combinaciones de sustancias consumidas actualmente son:

- Ninguna sustancia en el 63.3% de los casos
- Sólo cannabis en el 16.7%
- Sólo alcohol el 10.0% de los pacientes
- El 3.3% de los pacientes consumen alcohol, opiáceos y estimulantes
- El 3.3% de los pacientes son consumidores de cannabis y estimulantes
- Y otro 3.3% consumen sólo estimulantes.

### Muestra que presenta VHC

El 63.6% de los pacientes muestran abstinencia al uso de sustancias.

El 9.1% de los pacientes consumen alcohol, el 27.3% cannabis, el 9.1% opiáceos y el 9.1% estimulantes. En la actualidad, ningún paciente consume alucinógenos, BZD ni otras sustancias.

Las combinaciones de sustancias consumidas actualmente son:

- Ninguna sustancia en el 63.6% de los casos
- Sólo cannabis en el 27.3%
- Y el 3.3% de los pacientes consumen alcohol, opiáceos y estimulantes

#### Muestra que no presenta VHC

El 63.2% de los pacientes muestran abstinencia al uso de sustancias.

El 15.8% de los pacientes consumen alcohol, el 15.8% cannabis y el 10.5% estimulantes. En la actualidad, ningún paciente consume alucinógenos, opiáceos, BZD ni otras sustancias.

Las combinaciones de sustancias consumidas actualmente son:

- Ninguna sustancia en el 63.2% de los casos
- Sólo alcohol el 15.8% de los pacientes
- Sólo cannabis en el 10.5%

- El 5.3% de los pacientes son consumidores de cannabis y estimulantes
- Y otro 5.3% consumen sólo estimulantes.

Comparación entre los pacientes que presentan VHC y los que no

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas

En la *Tabla 9* se muestran los resultados del consumo actual de sustancias.

<b>Tabla 9. Uso de sustancias - Consumo actual</b>					
		<b>Total</b>	<b>Presencia de VHC</b>		<b>p-valor</b>
			<b>Sí</b>	<b>No</b>	
		<b>N=30</b>	<b>11 (36.7%)</b>	<b>19 (63.3%)</b>	
<b>Abstinencia</b>					
Sí	n(%)	19 (63.3)	7 (63.6)	12 (63.2)	1.000
No	n(%)	11 (36.7)	4 (36.4)	7 (36.8)	F
<b>Alcohol</b>					
Sí	n(%)	4 (13.3)	1 (9.1)	3 (15.8)	1.000
No	n(%)	26 (86.7)	10 (90.9)	16 (84.2)	F
<b>Cannabis</b>					
Sí	n(%)	6 (20.0)	3 (27.3)	3 (15.8)	0.641
No	n(%)	24 (80.0)	8 (72.7)	16 (84.2)	F
<b>Alucinógenos</b>					
Sí	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	nc
No	n(%)	30 (100.0)	11 (100.0)	19 (100.0)	
<b>Opiáceos</b>					
Sí	n(%)	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0.367
No	n(%)	29 (96.7)	10 (90.9)	19 (100.0)	F
<b>BZD</b>					
Sí	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	nc
No	n(%)	30 (100.0)	11 (100.0)	19 (100.0)	
<b>Estimulantes</b>					
Sí	n(%)	3 (10.0)	1 (9.1)	2 (10.5)	1.000
No	n(%)	27 (90.0)	10 (90.9)	17 (89.5)	F
<b>Otras sustancias</b>					
Sí	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	nc
No	n(%)	30 (100.0)	11 (100.0)	19 (100.0)	
<b>Nuevas drogas</b>					
Sí	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	nc
No	n(%)	30 (100.0)	11 (100.0)	19 (100.0)	
<b>Combinación de sustancias</b>					
ALC-OPI-EST	n(%)	1 (3.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	0.407 Fc
ALC	n(%)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	
CAN-EST	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
CAN	n(%)	5 (16.7)	3 (27.3)	2 (10.5)	
EST	n(%)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	
Ninguna	n(%)	19 (63.3)	7 (63.6)	12 (63.2)	

F=Test exacto de Fisher  
Fc=Test exacto de Fisher corregido para tablas rxc  
nc=no comparable  
ALC=Alcohol / CAN=Cannabis / ALU=Alucinógenos / OPI=Opiáceos /  
EST=Estimulantes / OTR=Otras

## 1.5. Trastorno por Uso de Sustancias

### Muestra total

De los 26 pacientes que han sido consumidores de alcohol, el 69.2% sufren TUS. El 45.5% de los 22 pacientes que han consumido cannabis sufren trastorno por el consumo. De los 15 pacientes que han consumido alucinógenos ninguno sufre trastorno. El 52.6% (10/19) de los pacientes sufren trastorno por el consumo de opiáceos. Sufren trastorno por el consumo de BZD el 21.4% (3/14). De los 29 pacientes que han sido consumidores de estimulantes el 65.5% sufren TUS. De los 5 pacientes que consumen otras sustancias ninguno sufre TUS.

### Muestra que presenta VHC

De los 8 pacientes que han sido consumidores de alcohol, el 87.5% sufren trastorno por su consumo. El 50.0% de los 10 pacientes que han consumido cannabis sufren trastorno por el consumo. De los 6 pacientes que han consumido alucinógenos ninguno sufre TUS. El 60.0% (6/10) de los pacientes sufren trastorno por el consumo de opiáceos. Sufren trastorno por

el consumo de BZD el 42.9% (3/7). De los 11 pacientes que han sido consumidores de estimulantes el 45.5% sufren trastorno por su consumo. De los 2 pacientes que consumen otras sustancias ninguno sufre TUS.

En la *Tabla 10* se muestran los resultados del trastorno por consumo de sustancias, para los pacientes que han sido consumidores.

<b>Tabla 10. Trastorno por Uso de Sustancias (pacientes consumidores)</b>					
		<b>Total</b>	<b>Presencia de VHC</b>		
			<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>p-valor</b>
		<b>N=30</b>	<b>11 (36.7%)</b>	<b>19 (63.3%)</b>	
<b>Trastorno por uso de alcohol</b>		<b>n=26</b>	<b>n=8</b>	<b>n=18</b>	
Sí	n(%)	18 (69.2)	7 (87.5)	11 (61.1)	0.360 F
No	n(%)	8 (30.8)	1 (12.5)	7 (38.9)	
<b>Trastorno por uso de cannabis</b>		<b>n=22</b>	<b>n=10</b>	<b>n=12</b>	
Sí	n(%)	10 (45.5)	5 (50.0)	5 (41.7)	1.000 F
No	n(%)	12 (54.5)	5 (50.0)	7 (58.3)	
<b>Trastorno por uso de alucinógenos</b>		<b>n=15</b>	<b>n=6</b>	<b>n=9</b>	
Sí	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	nc
No	n(%)	15 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)	
<b>Trastorno por uso de opiáceos</b>		<b>n=19</b>	<b>n=10</b>	<b>n=9</b>	
Sí	n(%)	10 (52.6)	6 (60.0)	4 (44.4)	0.656 F
No	n(%)	9 (47.4)	4 (40.0)	5 (55.6)	
<b>Trastorno por uso de BZD</b>		<b>n=14</b>	<b>n=7</b>	<b>n=7</b>	
Sí	n(%)	3 (21.4)	3 (42.9)	0 (0.0)	0.192 F
No	n(%)	11 (78.6)	4 (57.1)	7 (100.0)	
<b>Trastorno por uso de estimulantes</b>		<b>n=29</b>	<b>n=11</b>	<b>n=18</b>	
Sí	n(%)	19 (65.5)	5 (45.5)	14 (77.8)	0.114 F
No	n(%)	10 (34.5)	6 (54.5)	4 (22.2)	
<b>Trastorno por uso de otras sustancias</b>		<b>n=5</b>	<b>n=2</b>	<b>n=3</b>	
Sí	n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	nc
No	n(%)	5 (100.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	
F=Test exacto de Fisher nc=no comparable					

## Muestra que no presenta VHC

De los 18 pacientes que han sido consumidores de alcohol, el 61.1% sufren trastorno por su consumo. El 41.7% de los 12 pacientes que han consumido cannabis sufren trastorno por el consumo. De los 9 pacientes que han consumido alucinógenos ninguno sufre TUS. El 44.4% (4/9) de los pacientes sufren trastorno por el consumo de opiáceos. Ningún paciente sufre trastorno por el consumo de BZD (0/7). De los 18 pacientes que han sido consumidores de estimulantes el 77.8% sufren trastorno por su consumo. De los 3 pacientes que consumen otras sustancias ninguno sufre TUS.

## Comparación entre los pacientes que presentan VHC y los que no

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

## **1.6. Tratamientos**

### Muestra total

El 56.7% de los pacientes están siendo tratados con antipsicóticos, el 83.3% reciben antidepresivos, el 30.0% ansiolíticos, el 46.7% son tratados con estabilizadores del humor, el 20.0% reciben aversivos, el 10.0% están en

programa de mantenimiento con metadona y el 10.0% reciben otro tipo de tratamiento.

### Muestra que presenta VHC

El 72.7% de los pacientes están siendo tratados con antipsicóticos, el 81.8% reciben antidepresivos, el 45.5% ansiolíticos, el 45.5% son tratados con estabilizadores del humor, el 18.2% reciben aversivos y el 18.2% están en programa de mantenimiento con metadona.

### Muestra que no presenta VHC

El 47.4% de los pacientes están siendo tratados con antipsicóticos, el 84.2% reciben antidepresivos, el 21.1% ansiolíticos, el 21.1% son tratados con estabilizadores del humor, el 21.1% reciben aversivos, el 5.3% están en programa de mantenimiento con metadona y el 15.8% reciben otro tipo de tratamiento.

### Comparación entre los pacientes que presentan VHC y los que no

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

En la *Tabla 11* se describen los tratamientos que están recibiendo los pacientes.

<b>Tabla 11. Tratamientos</b>					
		Total	Presencia de VHC		p-valor
			Sí	No	
		N=30	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
<b>Antipsicóticos</b>					
Sí	n(%)	17 (56.7)	8 (72.7)	9 (47.4)	0.259 F
No	n(%)	13 (43.3)	3 (27.3)	10 (52.6)	
<b>Antidepresivos</b>					
Sí	n(%)	25 (83.3)	9 (81.8)	16 (84.2)	1.000 F
No	n(%)	5 (16.7)	2 (18.2)	3 (15.8)	
<b>Ansiolíticos</b>					
Sí	n(%)	9 (30.0)	5 (45.5)	4 (21.1)	0.225 F
No	n(%)	21 (70.0)	6 (54.5)	15 (78.9)	
<b>Estabilizadores del humor</b>					
Sí	n(%)	14 (46.7)	5 (45.5)	9 (47.4)	0.919 C
No	n(%)	16 (53.3)	6 (54.5)	10 (52.6)	
<b>Aversivos</b>					
Sí	n(%)	6 (20.0)	2 (18.2)	4 (21.1)	1.000 F
No	n(%)	24 (80.0)	9 (81.8)	15 (78.9)	
<b>Programa de mantenimiento con metadona</b>					
Sí	n(%)	3 (10.0)	2 (18.2)	1 (5.3)	0.537 F
No	n(%)	27 (90.0)	9 (81.8)	18 (94.7)	
<b>Otro tipo de tratamiento</b>					
Sí	n(%)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0.279 F
No	n(%)	27 (90.0)	11 (100.0)	16 (84.2)	
F=Test exacto de Fisher C=Chi-cuadrado					

## 1.7. Datos Analíticos Sanguíneos

En la *Tabla 12* se describen los resultados de la analítica realizada a los pacientes.

Tabla 12. Datos analíticos				
	Total	Presencia de VHC		p-valor
		Sí	No	
	N=30	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
<b>Niveles de hemoglobina</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.451 U
Media (DE)	20.6 (24.0)	15.4 (1.8)	23.2 (29.3)	
Mediana (P25-P75)	15.6 (14.6-16.5)	15.4 (14.5-16.6)	15.6 (15.0-16.5)	
Min-Max	12-125	12.6-18.2	12-125	
<b>Niveles de hematocrito</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.377 U
Media (DE)	45.3 (4.9)	45.7 (6.0)	45.2 (4.5)	
Mediana (P25-P75)	45.3 (42.9-48.3)	45.8 (42.8-48.4)	44.7 (43.2-48.8)	
Min-Max	36.7-56.7	37.3-56.7	36.7-50.9	
<b>Niveles de plaquetas</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.053 U
Media (DE)	217199.5 (76056.8)	205857.1 (80294.1)	222870.7 (76288.5)	
Mediana (P25-P75)	217000 (186500-270000)	206000 (123000-269000)	239500 (193000-274250)	
Min-Max	190-338000	108000-338000	190-306000	
<b>Niveles de GOT</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.097 U
Media (DE)	26.3 (17.4)	27.1 (17.5)	25.9 (18.0)	
Mediana (P25-P75)	19.0 (15.0-37.5)	19.0 (15.0-49.0)	18.0 (13.8-35.3)	
Min-Max	10.0-75.0	15.0-56.0	10.0-75.0	
<b>Niveles de GGT</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.004 U
Media (DE)	58.1 (90.1)	84.6 (123.3)	44.9 (70.1)	

Tabla 12. Datos analíticos				
	Total	Presencia de VHC		p-valor
		Sí	No	
	N=30	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
Mediana (P25-P75)	22.0 (12.5-45.5)	44.0 (24.0-78.0)	18.0 (11.8-30.8)	
Min-Max	4.0-360.0	12.0-360.0	4.0-217.0	
<b>Niveles de GPT</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.093 U
Media (DE)	29 (20.6)	28.7 (20.0)	29.2 (21.6)	
Mediana (P25-P75)	22.0 (14.0-50.5)	20.0 (15.0-51.0)	22.0 (12.3-50.3)	
Min-Max	8.0-75.0	12.0-63.0	8.0-75.0	
<b>Niveles de bilirrubina</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.035 U
Media (DE)	0.6 (0.3)	0.6 (0.4)	0.5 (0.3)	
Mediana (P25-P75)	0.5 (0.3-0.6)	0.6 (0.3-0.9)	0.5 (0.3-0.6)	
Min-Max	0.3-1.3	0.3-1.3	0.3-1.3	
<b>Niveles de albúmina</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.545 U
Media (DE)	4.2 (0.4)	4.1 (0.6)	4.3 (0.2)	
Mediana (P25-P75)	4.3 (4.0-4.5)	4.2 (3.6-4.6)	4.4 (4.1-4.5)	
Min-Max	2.9-4.7	2.9-4.7	3.9-4.6	
<b>Niveles de vitamina B12</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.043 U
Media (DE)	520.2 (270.1)	688.6 (389.0)	436.1 (139.7)	
Mediana (P25-P75)	499.0 (372.0-604.0)	584.0 (520.0-761.0)	464.0 (330.8-526.5)	
Min-Max	213.0-1495.0	249.0-1495.0	213.0-622.0	
<b>Niveles de ácido fólico</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.089 U
Media (DE)	8.6 (5.8)	11.9 (7.0)	7 (4.6)	
Mediana (P25-P75)	6.2 (5-10.5)	9.1 (6.0-19.4)	5.6 (4.5-8.6)	
Min-Max	1.8-24	5.8-24	1.8-16.8	
<b>Niveles de TSH</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.204 U
Media (DE)	2.1 (1.0)	2.6 (0.7)	1.9 (1.0)	
Mediana	2.0 (1.5-2.7)	2.7 (2-3.3)	1.6 (1.3-2.2)	

Tabla 12. Datos analíticos				
	Total	Presencia de VHC		p-valor
		Sí	No	
	<b>N=30</b>	<b>11 (36.7%)</b>	<b>19 (63.3%)</b>	
(P25-P75)				
Min-Max	0.8-4.6	1.4-3.5	0.8-4.6	
U=Test de la U de Mann-Whitney nc=no comparable				

### Muestra total

Los pacientes presentan unos niveles medios de:

- hemoglobina de 20.6 ( $\pm 24.0$ ),
- hematocrito de 45.3 ( $\pm 4.9$ ),
- plaquetas de 217199.5 ( $\pm 76056.8$ ),
- GOT de 26.3 ( $\pm 17.4$ ),
- GGT de 58.1 ( $\pm 90.1$ ),
- GPT de 29 ( $\pm 20.6$ ),
- bilirrubina de 0.6 ( $\pm 0.3$ ),
- albúmina de 4.2 ( $\pm 0.4$ ),
- vitamina B12 de 520.2 ( $\pm 270.1$ ),
- ácido fólico de 8.6 ( $\pm 5.8$ ),
- TSH de 2.1 ( $\pm 1.0$ ).

Ninguno de los pacientes presenta VHB.



### Muestra que presenta VHC

Los pacientes presentan unos niveles medios de:

- hemoglobina de 15.4 ( $\pm 1.8$ ),
- hematocrito de 45.7 ( $\pm 6.0$ ),
- plaquetas de 205857.1 ( $\pm 80294.1$ ),
- GOT de 27.1 ( $\pm 17.5$ ),
- GGT de 84.6 ( $\pm 123.3$ ),
- GPT de 28.7 ( $\pm 20.0$ ),
- bilirrubina de 0.6 ( $\pm 0.4$ ),
- albúmina de 4.1 ( $\pm 0.6$ ),
- vitamina B12 de 688.6 ( $\pm 389.0$ ),
- ácido fólico de 11.9 ( $\pm 7.0$ ),
- TSH de 2.6 ( $\pm 0.7$ ).

Ninguno de los pacientes presenta VHB.

### Muestra que no presenta VHC

Los pacientes presentan unos niveles medios de:

- hemoglobina de 23.2 ( $\pm 29.3$ ),
- hematocrito de 45.2 ( $\pm 4.5$ ),
- plaquetas de 222870.7 ( $\pm 76288.5$ ),

- GOT de 25.9 ( $\pm$ 18.0),
- GGT de 44.9 ( $\pm$ 70.1),
- GPT de 29.2 ( $\pm$ 21.6),
- bilirrubina de 0.5 ( $\pm$ 0.3),
- albúmina de 4.3 ( $\pm$ 0.2),
- vitamina B12 de 436.1 ( $\pm$ 139.7),
- ácido fólico de 7 ( $\pm$ 4.6),
- TSH de 1.9 ( $\pm$ 1.0).

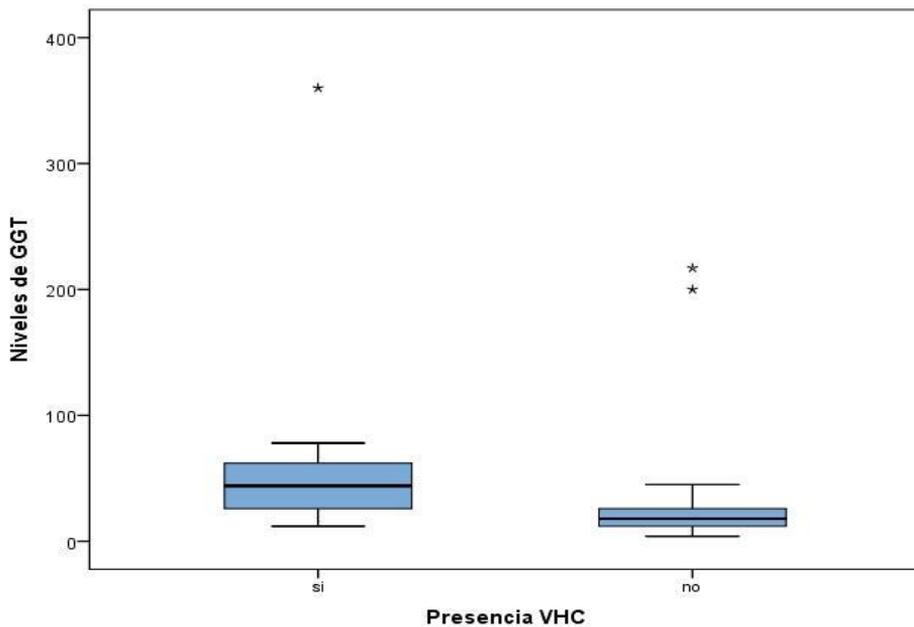
Ninguno de los pacientes presenta VHB.

## Comparación entre los pacientes que presentan VHC y los que no

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de GGT, de bilirrubina y de vitamina B12. Los niveles de plaquetas están cercanos a la significación.

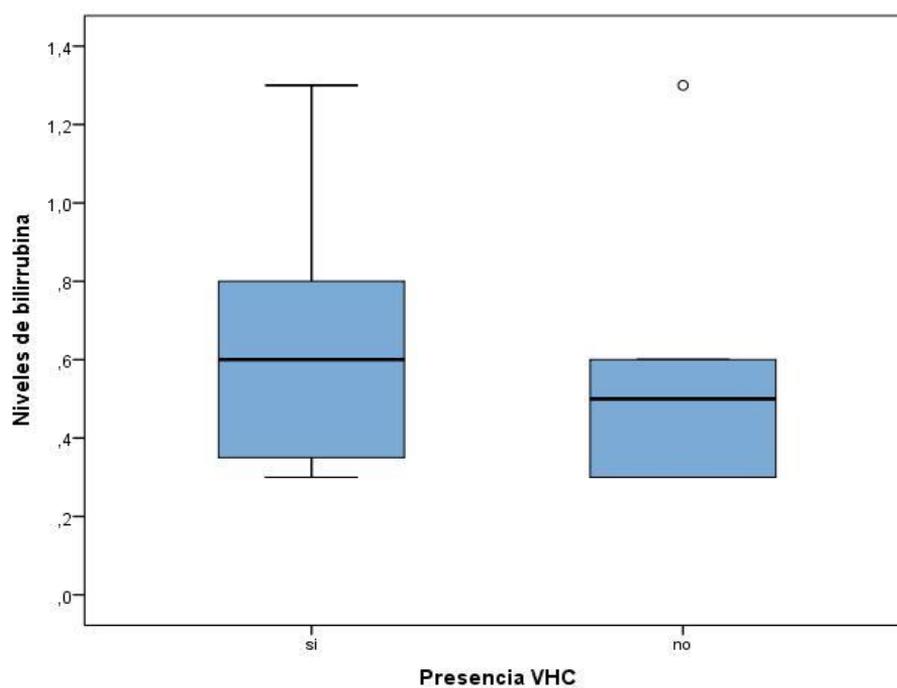
Los pacientes que presentan VHC tienen niveles más elevados de GGT frente a los pacientes que no presentan VHC [Mediana (P25-P75): 44.0 (24.0-78.0) vs. 18.0 (11.8-30.8);  $p=0.004$ ]. (Figura 5)

Figura 5. Distribución de los niveles de GGT en función de la presencia de VHC



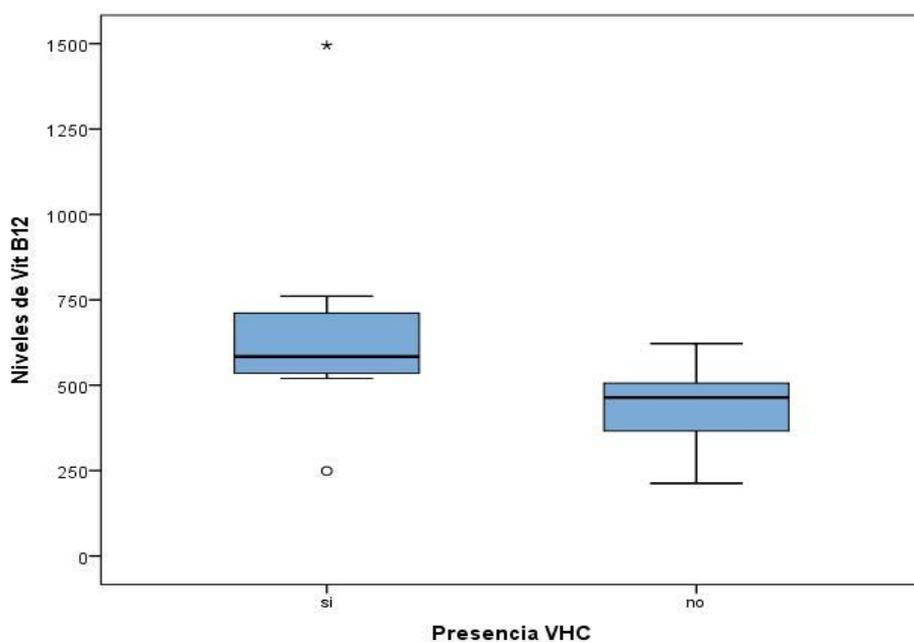
Los pacientes que presentan VHC tienen niveles más elevados de bilirrubina frente a los pacientes que no presentan VHC [Mediana (P25-P75): 0.6 (0.3-0.9) vs. 0.5 (0.3-0.6); p=0.035]. (Figura 6)

Figura 6. Distribución de los niveles de bilirrubina en función de la presencia de VHC



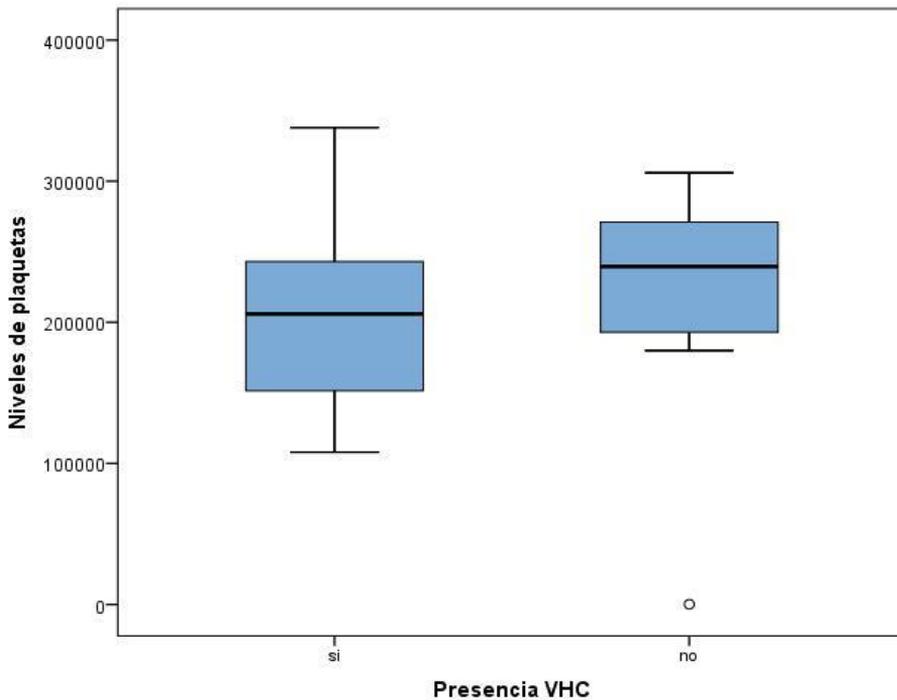
Los pacientes que presentan VHC tienen niveles más elevados de vitamina B12 frente a los pacientes que no presentan VHC [Mediana (P25-P75): 584.0 (520.0-761.0) vs. 464.0 (330.8-526.5);  $p=0.043$ ]. (Figura 7)

Figura 7. Distribución de los niveles de vitamina B12 en función de la presencia de VHC



Puede observarse como los pacientes que presentan VHC tienen niveles de plaquetas menores que los pacientes que no presentan VHC, estas diferencias están cerca de ser estadísticamente significativas [Mediana (P25-P75): 206000 (123000-269000) vs. 239500 (193000-274250);  $p=0.053$ ]. (Figura 88)

Figura 8. Distribución de los niveles de plaquetas en función de la presencia de VHC



## 1.8 Escalas neuropsiquiátricas

En la *Tabla 13* se describen los resultados de los cuestionarios y test realizados a los pacientes

Tabla 13. Cuestionarios y tests				
	Total	Presencia de VHC		
		Sí	No	p-valor
	N=30	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
<b>FSS</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.846 U
Media (DE)	32.5 (17.7)	36.1 (17.0)	30.7 (18.3)	
Mediana (P25-P75)	29.0 (16.5-47.0)	37.0 (19.0-51.0)	27.5 (15.0-44.5)	
Min-Max	9.0-64.0	9.0-57.0	10.0-64.0	
<b>SF-36 Funcionamiento Físico</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.828 U
Media (DE)	72 (27.1)	76.4 (17.9)	69.5 (31.4)	
Mediana (P25-P75)	80 (48.8 - 100)	75 (60 - 90)	90 (45 - 100)	
Min-Max	15 - 100	45 - 100	15 - 100	
<b>SF-36 Rol Físico</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.413 U
Media (DE)	53.3 (40.3)	61.4 (39.3)	48.7 (41.2)	
Mediana (P25-P75)	50 (0 - 100)	75 (25 - 100)	50 (0 - 100)	
Min-Max	0 - 100	0 - 100	0 - 100	
<b>SF-36 Dolor</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.456 U
Media (DE)	67.5 (32.5)	71.4 (31.4)	65.2 (33.7)	
Mediana (P25-P75)	85 (41 - 100)	90 (45 - 100)	80 (35 - 100)	
Min-Max	10 - 100	10 - 100	10 - 100	
<b>SF-36 Salud General</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.353 U
Media (DE)	53.3 (24.1)	48.2 (26.8)	56.3 (22.6)	
Mediana (P25-P75)	50 (35 - 75)	40 (30 - 75)	55 (40 - 75)	

Tabla 13. Cuestionarios y tests

	Total	Presencia de VHC		p-valor
		Sí	No	
	N=30	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
Min-Max	15 - 95	15 - 95	15 - 95	
<b>SF-36 Vitalidad</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.746 U
Media (DE)	50.2 (23.2)	48.6 (26.1)	51.1 (22.1)	
Mediana (P25-P75)	50 (30 - 70)	50 (30 - 70)	50 (30 - 70)	
Min-Max	0 - 100	0 - 100	10 - 80	
<b>SF-36 Funcionamiento Social</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.777 U
Media (DE)	63.5 (33.5)	58 (40.7)	66.7 (29.4)	
Mediana (P25-P75)	77.5 (42.5 - 100)	55 (12.5 - 100)	77.5 (42.5 - 87.5)	
Min-Max	0 - 100	0 - 100	10 - 100	
<b>SF-36 Rol Emocional</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.755 U
Media (DE)	31.1 (41.9)	30.3 (45.8)	31.6 (40.8)	
Mediana (P25-P75)	0 (0 - 75)	0 (0 - 100)	0 (0 - 66.7)	
Min-Max	0 - 100	0 - 100	0 - 100	
<b>SF-36 Salud Mental</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.590 U
Media (DE)	55.1 (20.7)	52.7 (22.6)	56.4 (20.1)	
Mediana (P25-P75)	52 (43 - 73)	52 (28 - 60)	52 (44 - 76)	
Min-Max	16 - 96	24 - 96	16 - 84	
<b>SF-36 Sumatorio Salud Fisica</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.863 U
Media (DE)	59.2 (24.9)	61.2 (24.4)	58.1 (25.7)	
Mediana (P25-P75)	62 (36.9 - 80.3)	66 (43 - 79)	55 (35 - 81)	
Min-Max	14 - 99	14 - 99	17 - 92	
<b>SF-36 Sumatorio Salud Mental</b>				
N (n missing)	30 (0)	11 (0)	19 (0)	0.547 U
Media (DE)	50.6 (24.1)	47.6 (25.7)	52.4 (23.7)	
Mediana (P25-P75)	45.1 (31.3 - 70.8)	41.3 (31.1 - 68)	46.9 (31.3 - 76.6)	

Tabla 13. Cuestionarios y tests				
	Total	Presencia de VHC		p-valor
		Sí	No	
	N=30	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
P75)				
Min-Max	7.8 - 98.2	7.8 - 98.2	16.5 - 86.3	
<b>SF-36 Resultado</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.424 U
Media (DE)	100.2 (7.4)	98.0 (4.5)	101.4 (8.5)	
Mediana (P25-P75)	100.0 (97.0-104.0)	97.0 (96.0-102.0)	101.5 (97.0-108.8)	
Min-Max	85.0-113.0	90.0-103.0	85.0-113.0	
<b>BIS-11</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.518 U
Media (DE)	69.2 (10.2)	74.0 (11.7)	66.8 (8.9)	
Mediana (P25-P75)	68.0 (62.5-77.5)	76.0 (63.0-87.0)	67.5 (60.5-71.0)	
Min-Max	53.0-88.0	58.0-88.0	53.0-85.0	
<b>MEC-35</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.551 U
Media (DE)	33.1 (1.4)	32.9 (1.3)	33.3 (1.4)	
Mediana (P25-P75)	33.0 (32.0-34.5)	33.0 (32.0-34.0)	33.5 (32.0-35.0)	
Min-Max	31.0-35.0	31.0-35.0	31.0-35.0	
<b>RAVLT sumatoria</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.019 U
Media (DE)	33.0 (11.9)	29.1 (11.8)	34.9 (11.9)	
Mediana (P25-P75)	28.0 (24.0-40.5)	24.0 (23.0-31.0)	32.5 (26.3-43.3)	
Min-Max	18.0-57.0	21.0-55.0	18.0-57.0	
<b>RAVLT postinterferencia</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.004 U
Media (DE)	7.0 (2.7)	5.6 (2.2)	7.8 (2.6)	
Mediana (P25-P75)	6.0 (5.5-8.5)	5.0 (4.0-6.0)	7.0 (6.0-9.5)	
Min-Max	3.0-13.0	3.0-10.0	4.0-13.0	
<b>RAVLT recuerdo diferido</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.005 U
Media (DE)	6.0 (2.7)	4.6 (2.3)	6.7 (2.6)	

Tabla 13. Cuestionarios y tests

	Total	Presencia de VHC		p-valor
		Sí	No	
	N=30	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
Mediana (P25-P75)	5.0 (4.5-8.0)	5.0 (3.0-5.0)	6.0 (5.0-9.3)	
Min-Max	2.0-12.0	2.0-9.0	3.0-12.0	
<b>RAVLT reconocimiento</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.104 U
Media (DE)	10.4 (3.5)	9.4 (4.2)	10.9 (3.1)	
Mediana (P25-P75)	10.0 (7.0-13.5)	9.0 (7.0-14.0)	11.5 (7.8-13.3)	
Min-Max	3.0-15.0	3.0-15.0	6.0-15.0	
<b>DSMT</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.035 U
Media (DE)	36.3 (13.1)	27.4 (8.8)	40.7 (12.9)	
Mediana (P25-P75)	34.0 (26.0-46.0)	26.0 (23.0-31.0)	42.5 (28.0-50.0)	
Min-Max	15.0-63.0	15.0-44.0	20.0-63.0	
<b>TMT A</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.031 U
Media (DE)	42.6 (22.4)	52.4 (19.4)	37.6 (22.8)	
Mediana (P25-P75)	40.0 (27.5-50.0)	50.0 (44.0-54.0)	29.5 (26.3-41.3)	
Min-Max	19.0-111.0	25.0-90.0	19.0-111.0	
<b>TMT B</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.058 U
Media (DE)	98.7 (51.9)	119.1 (39.8)	88.4 (55.4)	
Mediana (P25-P75)	90.0 (53.5-132.0)	126.0 (93.0-153.0)	63.5 (50.8-118.8)	
Min-Max	40.0-224.0	51.0-169.0	40.0-224.0	
<b>STROOP P</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.116 U
Media (DE)	96.6 (24.1)	84.1 (29.0)	102.9 (19.5)	
Mediana (P25-P75)	98.0 (80.0-113.5)	90.0 (59.0-111.0)	103.5 (84.5-123.8)	
Min-Max	35.0-129.0	35.0-114.0	73.0-129.0	
<b>STROOP C</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.377 U
Media (DE)	65.8 (15.2)	62.3 (15.1)	67.6 (15.5)	

Tabla 13. Cuestionarios y tests				
	Total	Presencia de VHC		p-valor
		Sí	No	
	N=30	11 (36.7%)	19 (63.3%)	
Mediana (P25-P75)	65.0 (49.5-78.0)	61.0 (46.0-79.0)	67.5 (50.3-77.8)	
Min-Max	44.0-94.0	44.0-81.0	46.0-94.0	
<b>STROOP PC</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.272 U
Media (DE)	37.4 (12.7)	33.4 (7.7)	39.4 (14.3)	
Mediana (P25-P75)	36.0 (26.5-50.5)	32.0 (28.0-38.0)	38.0 (24.8-55.3)	
Min-Max	20.0-58.0	24.0-48.0	20.0-58.0	
<b>STROOP interferencia</b>				
N (n missing)	21 (9)	7 (4)	14 (5)	0.401 U
Media (DE)	-0.4 (9.3)	-1.9 (10.8)	0.3 (8.8)	
Mediana (P25;P75)	1.6 (-5.5;7.1)	-1.2 (-5.8;6.8)	2.6 (-5.2;7.7)	
Min;Max	-22.0;11.1	-22.0;11.1	-20.0;10.4	
U=Test de la U de Mann-Whitney				

## Muestra total

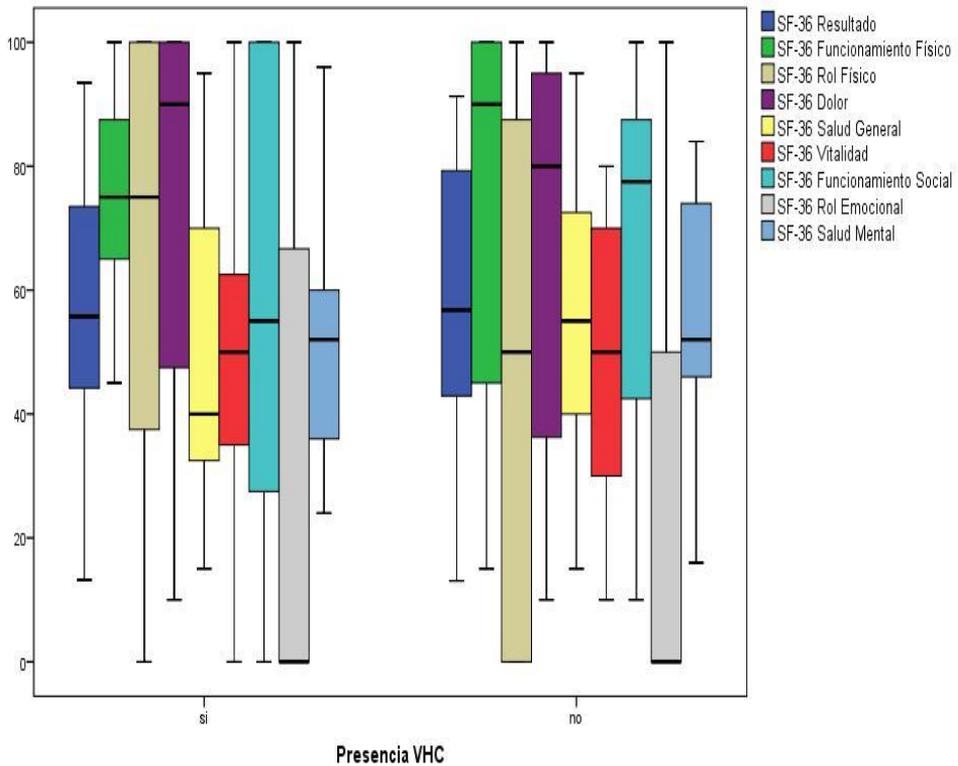
En la FSS, los pacientes puntúan entre 9 y 64 presentando una puntuación media de 32.5 ( $\pm 17.7$ ).

En el SF-36 los pacientes han presentado las siguientes puntuaciones medias:

- Funcionamiento físico: 72 ( $\pm 27.1$ ) con un rango de puntuaciones de 15 y 100
- Rol físico: 53.3 ( $\pm 40.3$ ) con un rango de puntuaciones de 0 y 100
- Dolor: 67.5 ( $\pm 32.5$ ) con un rango de puntuaciones de 10-100
- Salud General: 53.3 ( $\pm 24.1$ ) con un rango de puntuaciones de 15 y 95.
- Vitalidad: 50.2 ( $\pm 23.2$ ) con un rango de puntuaciones de 0 y 100.
- Funcionamiento social: 63.5 ( $\pm 33.5$ ) con un rango de puntuaciones de 0-100
- Rol emocional: 31.1 ( $\pm 41.9$ ) con un rango de puntuaciones de 0-100.
- Salud Mental: 55.1 ( $\pm 20.7$ ) con un rango de puntuaciones de 16 y 96.
- Sumatorio Salud Física: 59.2 ( $\pm 24.9$ ) con un rango de puntuaciones de 14 y 99.

- Sumatorio Salud Mental: 50.6 ( $\pm 24.1$ ) con un rango de puntuación 7.8 y 98.2.

Figura 9. Cuestionario de SF-36 sobre el estado de salud



En las BIS-11, los pacientes presentan una puntuación media de 69.2 ( $\pm 10.2$ ) con un rango de puntuaciones de 53-88.

En el MEC-35, los pacientes han obtenido unas puntuaciones entre 31 y 35, presentando una puntuación media de 33.1 ( $\pm 1.4$ ).

En el RAVLT, los pacientes han presentado las siguientes puntuaciones medias:

- Sumatoria: 33.0 ( $\pm 11.9$ ) con un rango de puntuaciones de 18-57.
- Postinterferencia: 7.0 ( $\pm 2.7$ ) con un rango de puntuaciones de 3-13.
- Recuerdo diferido: 6.0 ( $\pm 2.7$ ) con un rango de puntuaciones de 2-12.
- Reconocimiento: 10.4 ( $\pm 3.5$ ) con un rango de puntuaciones de 3-15.

En el DSMT, los pacientes presentan una puntuación media 36.3 ( $\pm 13.1$ ), oscilando dichas puntuaciones entre 15 y 63.

En el *TMT*, en la parte A los pacientes presentan una puntuación media de 42.6 ( $\pm 22.4$ ) con un rango de puntuaciones comprendido entre 19 y 111 y, en la parte B, una puntuación media de 98.7 ( $\pm 51.9$ ) con un rango de 40-224.

En el STROOP, los pacientes han presentado las siguientes puntuaciones medias:

- palabras: 96.6 ( $\pm 24.1$ ) con un rango de puntuaciones de 35-129.
- colores: 65.8 ( $\pm 15.2$ ) con un rango de puntuaciones de 44-94.
- palabra-color: 37.4 ( $\pm 12.7$ ) con un rango de puntuaciones de 20-58.

- interferencia:  $-0.4 (\pm 9.3)$  con puntuaciones comprendidas entre -22 y 11.1.

### Muestra que presenta VHC

En la FSS, los pacientes puntúan entre 9 y 57 presentando una puntuación media de  $36.1 (\pm 17.0)$ .

En el SF-36 los pacientes han presentado las siguientes puntuaciones medias:

- Funcionamiento físico:  $76.4 (\pm 17.9)$  con un rango de puntuaciones de 45 y 100.
- Rol físico:  $61.4 (\pm 39.3)$  con un rango de puntuaciones de 0 y 100.
- Dolor:  $71.4 (\pm 31.4)$  con un rango de puntuaciones de 10-100.
- Salud General:  $48.2 (\pm 26.8)$  con un rango de puntuaciones de 15 y 95.
- Vitalidad:  $48.6 (\pm 26.1)$  con un rango de puntuaciones de 0 y 100.
- Funcionamiento social:  $58 (\pm 40.7)$  con un rango de puntuaciones de 0 y 100.
- Rol emocional:  $30.3 (\pm 45.8)$  con un rango de puntuaciones de 0 y 100.

- Salud Mental: 52.7 ( $\pm 22.6$ ) con un rango de puntuaciones de 24 y 96
- Sumatorio Salud Física: 61.2 ( $\pm 24.4$ ) con un rango de puntuaciones de 14 y 99.
- Sumatorio Salud Mental: 47.6 ( $\pm 25.7$ ) con un rango de puntuación 7.8 y 98.2.

En la BIS-11, los pacientes presentan una puntuación media de 74.0 ( $\pm 11.7$ ) con un rango de puntuaciones de 58-88.

En el MEC-35, los pacientes han obtenido unas puntuaciones entre 31 y 35, presentando una puntuación media de 32.9 ( $\pm 1.3$ ).

En el RAVLT, los pacientes han presentado las siguientes puntuaciones medias:

- Sumatoria: 29.1 ( $\pm 11.8$ ) con un rango de puntuaciones de 21-55.
- Postinterferencia: 5.6 ( $\pm 2.2$ ) con un rango de puntuaciones de 3-10.
- Recuerdo diferido: 4.6 ( $\pm 2.3$ ) con un rango de puntuaciones de 2-9.
- Reconocimiento: 9.4 ( $\pm 4.2$ ) con un rango de puntuaciones de 3-15.

En el DSMT, los pacientes presentan una puntuación media 27.4 ( $\pm 8.8$ ), oscilando dichas puntuaciones entre 15 y 44.



En el *TMT*, en la parte A los pacientes presentan una puntuación media de 52.4 ( $\pm 19.4$ ) con un rango de puntuaciones comprendido entre 25 y 90 y, en la parte B, una puntuación media de 119.1 ( $\pm 39.8$ ) con un rango de 51-169.

En el *STROOP*, los pacientes han presentado las siguientes puntuaciones medias:

- palabras: 84.1 ( $\pm 29.0$ ) con un rango de puntuaciones de 35-114.
- colores: 62.3 ( $\pm 15.1$ ) con un rango de puntuaciones de 44-81.
- palabra-color: 33.4 ( $\pm 7.7$ ) con un rango de puntuaciones de 24-48.
- interferencia: -1.9 ( $\pm 10.8$ ) con puntuaciones comprendidas entre -22 y 11.1.

#### Muestra que no presenta VHC

En la *FSS*, los pacientes puntúan entre 10 y 64 presentando una puntuación media de 30.7 ( $\pm 18.3$ ).

En el *SF-36* los pacientes han presentado las siguientes puntuaciones medias:

- Funcionamiento físico: 69.5 ( $\pm 31.4$ ) con un rango de puntuaciones de 15 y 100.

- Rol físico: 48.7 ( $\pm 41.2$ ) con un rango de puntuaciones de 0 y 100.
- Dolor: 65.2 ( $\pm 33.7$ ) con un rango de puntuaciones de 10-100
- Salud General: 56.3 ( $\pm 22.6$ ) con un rango de puntuaciones de 15 y 95.
- Vitalidad: 51.1 ( $\pm 22.1$ ) con un rango de puntuaciones de 10 y 80.
- Funcionamiento social: 66.7 ( $\pm 29.4$ ) con un rango de puntuaciones de 10 y 100
- Rol emocional: 31.6 ( $\pm 40.8$ ) con un rango de puntuaciones de 0 y 100.
- Salud Mental: 56.4 ( $\pm 20.1$ ) con un rango de puntuaciones de 16 y 84.
- Sumatorio Salud Física: 58.1 ( $\pm 25.7$ ) con un rango de puntuaciones de 17 y 92.
- Sumatorio Salud Mental: 52.4 ( $\pm 23.7$ ) con un rango de puntuación de 16.5 y 86.3.

En las BIS-11, los pacientes presentan una puntuación media de 66.8 ( $\pm 8.9$ ) con un rango de puntuaciones de 53-85.



En el MEC-35, los pacientes han obtenido unas puntuaciones entre 31 y 35, presentando una puntuación media de 33.3 ( $\pm 1.4$ ).

En el RAVLT, los pacientes han presentado las siguientes puntuaciones medias:

- Sumatoria: 34.9 ( $\pm 11.9$ ) con un rango de puntuaciones de 18-57.
- Postinterferencia: 7.8 ( $\pm 2.6$ ) con un rango de puntuaciones de 4-13.
- Recuerdo diferido: 6.7 ( $\pm 2.6$ ) con un rango de puntuaciones de 3-12.
- Reconocimiento: 10.9 ( $\pm 3.1$ ) con un rango de puntuaciones de 6-15.

En el DSMT, los pacientes presentan una puntuación media 40.7 ( $\pm 12.9$ ), oscilando dichas puntuaciones entre 20 y 63.

En el *TMT*, en la parte A los pacientes presentan una puntuación media de 37.6 ( $\pm 22.8$ ) con un rango de puntuaciones comprendido entre 19 y 111 y, en la parte B, una puntuación media de 88.4 ( $\pm 55.4$ ) con un rango de 40-224.

En el STROOP, los pacientes han presentado las siguientes puntuaciones medias:

- palabras: 102.9 ( $\pm 19.5$ ) con un rango de puntuaciones de 73-129.

- colores: 67.6 ( $\pm 15.5$ ) con un rango de puntuaciones de 46-94.
- palabra-color: 39.4 ( $\pm 14.3$ ) con un rango de puntuaciones de 20-58.
- interferencia: 0.3 ( $\pm 8.8$ ) con puntuaciones comprendidas entre -20 y 10.4.

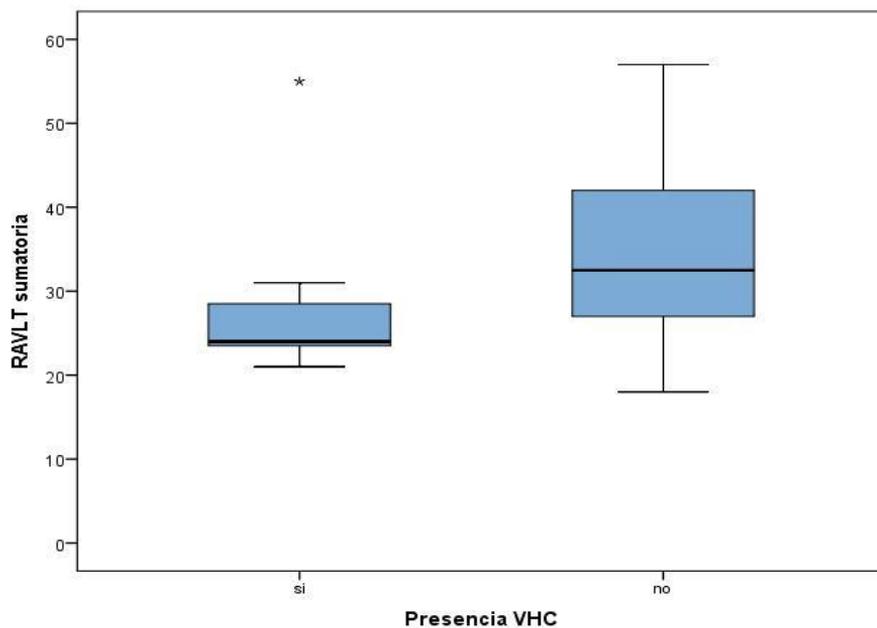
### Comparación entre los pacientes que presentan VHC y los que no

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones del RAVLT sumatoria, RAVLT postinterferencia, RAVLT recuerdo diferido, DSMT y *TMT* parte A. Las puntuaciones del *TMT* parte B están cercanos a la significación.

Los pacientes que presentan VHC han obtenido una puntuación menor en el RAVLT sumatoria frente a los pacientes que no presentan VHC [Mediana (P25-P75): 24.0 (23.0-31.0) vs. 32.5 (26.3-43.3);  $p=0.019$ ].

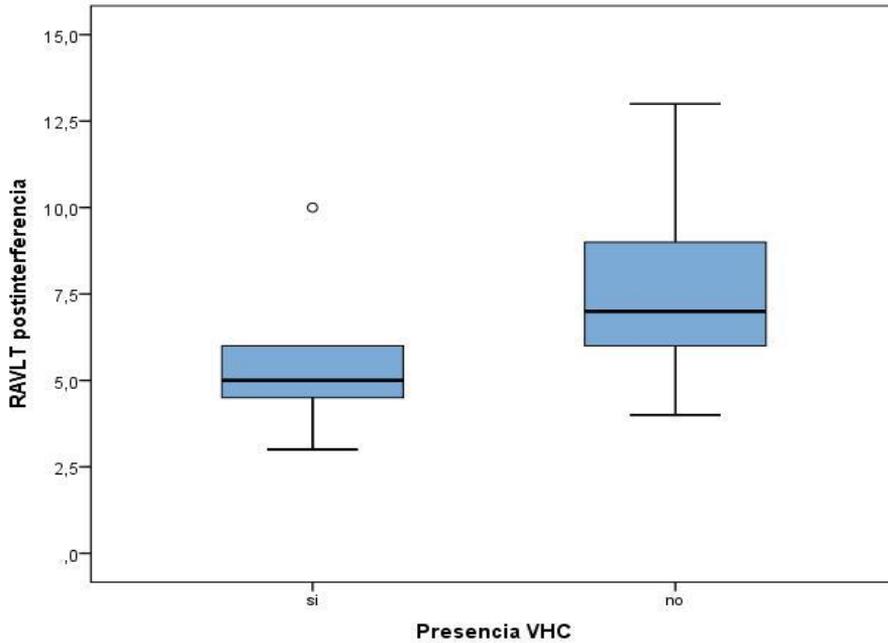
(Figura 10)

Figura 10. Distribución de la puntuación del RAVLT sumatoria en función de la presencia de VHC



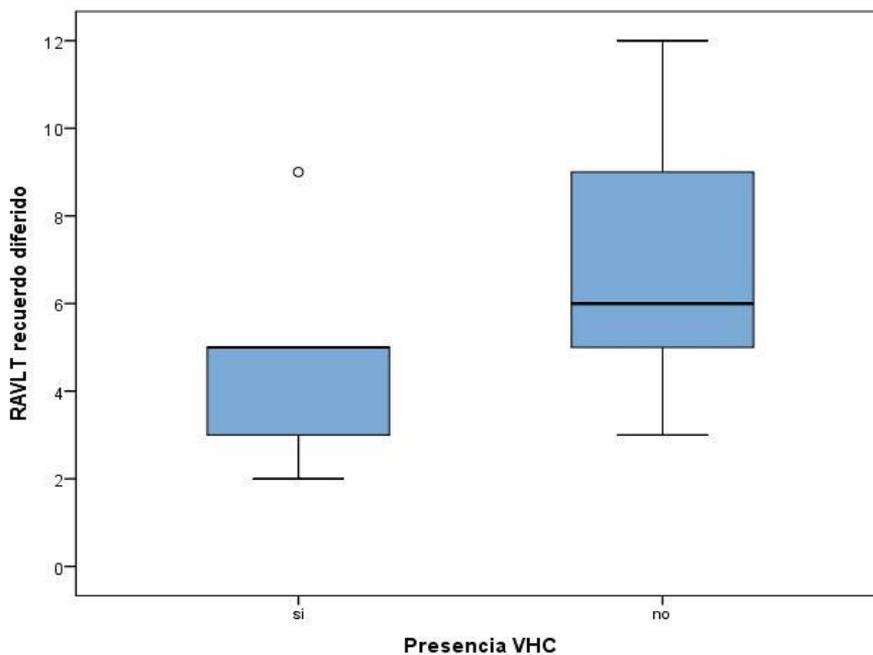
Los pacientes que presentan VHC han obtenido una puntuación menor en el RAVLT postinterferencia frente a los pacientes que no presentan VHC [Mediana (P25-P75): 5.0 (4.0-6.0) vs. 7.0 (6.0-9.5);  $p=0.004$ ]. (Figura 11)

Figura 11. Distribución de la puntuación del RAVLT postinterferencia en función de la presencia de VHC



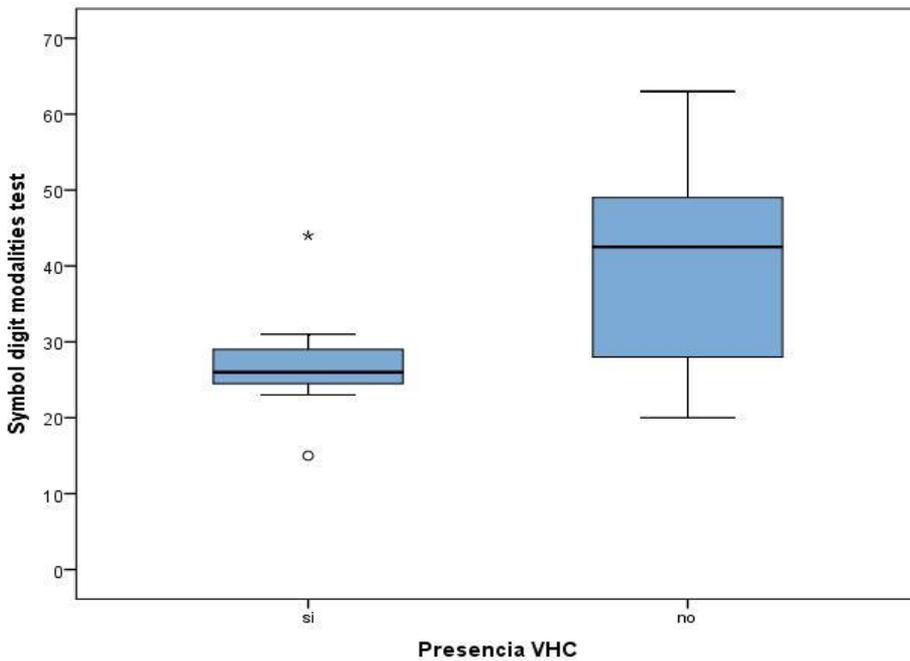
Los pacientes que presentan VHC han obtenido una puntuación menor en el RAVLT recuerdo diferido frente a los pacientes que no presentan VHC [Mediana (P25-P75): 5.0 (3.0-5.0) vs. 6.0 (5.0-9.3);  $p=0.005$ ]. (Figura 12)

Figura 12. Distribución de la puntuación del RAVLT recuerdo diferido en función de la presencia de VHC



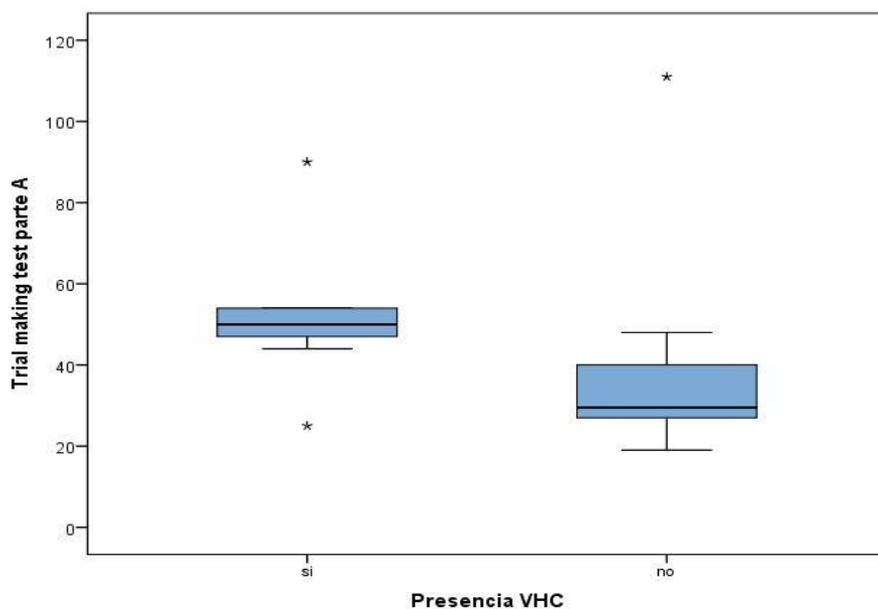
Los pacientes que presentan VHC han obtenido una puntuación menor en el *symbol digit modalities test* frente a los pacientes que no presentan VHC [Mediana (P25-P75): 26.0 (23.0-31.0) vs. 42.5 (28.0-50.0);  $p=0.035$ ]. (Figura 13)

Figura 13. Distribución de la puntuación del DSMT en función de la presencia de VHC



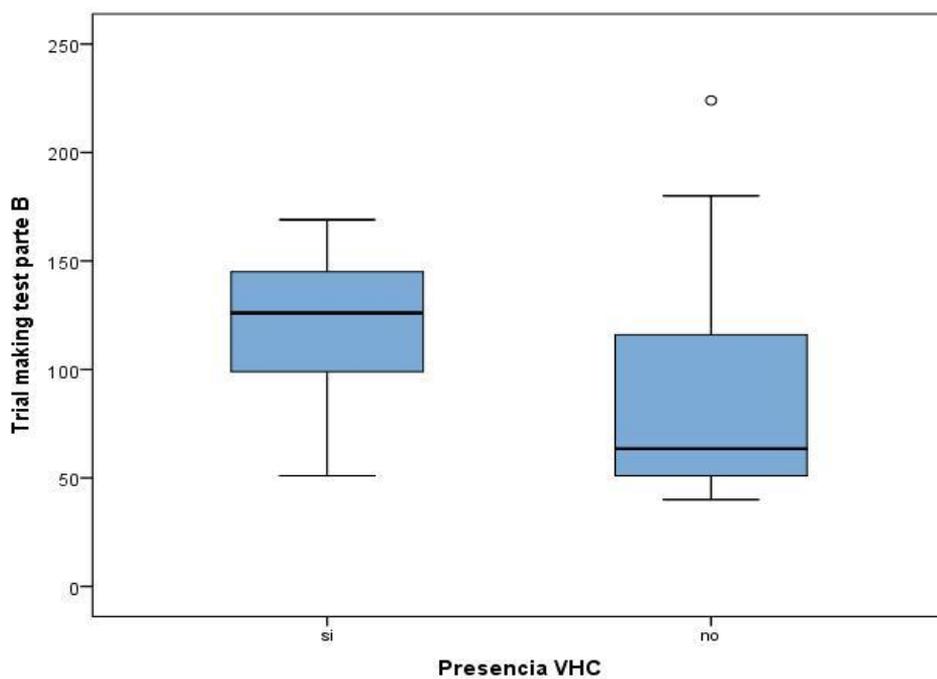
Los pacientes que presentan VHC han obtenido una puntuación mayor en el *trial making test parte A* frente a los pacientes que no presentan VHC [Mediana (P25-P75): 50.0 (44.0-54.0) vs. 29.5 (26.3-41.3);  $p=0.031$ ].  
(Figura Figura 1 14)

Figura 14. Distribución de la puntuación del *TMT* A en función de la presencia de VHC



Puede observarse como los pacientes que presentan VHC han obtenido una puntuación mayor en el *trial making test parte B* frente a los pacientes que no presentan VHC, estas diferencias están cerca de ser estadísticamente significativas [Mediana (P25-P75): 126.0 (93.0-153.0) vs. 63.5 (50.8-118.8);  $p=0.058$ ]. (*Figura 15*)

Figura 15. Distribución de la puntuación del *TMT B* en función de la presencia de VHC



## ***CAPÍTULO V: DISCUSIÓN***



La afectación del VHC sobre el Sistema Nervioso Central ha despertado gran interés en los últimos tiempos. Síntomas como la fatiga, alteraciones de la memoria y falta de concentración son algunas de las quejas más frecuentes de estos pacientes. Lo que conlleva a una disminución de la calidad de vida. Todo esto de manera independiente a la aparición de fibrosis hepática (Collie, 2005).

Son varias las hipótesis que se han propuesto para explicar la producción del deterioro cognitivo en las infecciones por VHC:

- La acción directa del virus sobre el Sistema Nervioso Central a través del efecto denominado “Caballo de Troya” (D. M. Forton et al., 2004). Donde las células mononucleares infectadas por el VHC en sangre periférica atraviesan la barrera hematoencefálica, infectando así el cerebro y sirviendo de precursores de macrófagos y microglía del Sistema Nervioso Central. Y así, la producción de Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  e Interleuquina 8 por los macrófagos y microglía infectada pueden ser los responsables del deterioro cognitivo. (Senzolo et al., 2011)
- La acción directa del virus en el Sistema Nervioso Central a través de la replicación viral en las células neuronales. Aunque varios autores sugieren que esto no es posible, ya que la replicación viral es muy

baja dentro del cerebro y el ARN del VHC es casi indetectable en el líquido cefalorraquídeo. Y por otra parte, no se ha demostrado una correlación entre la carga viral y el deterioro cognitivo en pacientes infectados por el VHC (Senzolo et al., 2011).

- Efectos secundarios del proceso inflamatorio. Los efectos citolíticos del VHC en el hígado activan el sistema inmunológico sistémico. La activación crónica del sistema inmunológico da lugar a la producción de citoquinas, tales como la IL-6, IL-4 y TNF  $\alpha$ , los cuales son responsables de los cambios neuronales y por consiguiente del deterioro cognitivo (Senzolo et al., 2011) En un estudio se evaluó la correlación entre la IL-6 y el rendimiento cognitivo en voluntarios de mediana edad, observándose una relación inversa entre los niveles circulantes de IL-6 y la memoria de reconocimiento auditivo, atención, memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Marsland et al., 2006).
- Teorías no virológicas. Se plantea la posibilidad de que el deterioro cognitivo asociado al VHC pueda estar relacionado con los antecedentes médicos o con historia de consumo de sustancias en lugar del propio efecto del VHC. De esta manera pacientes con infección por VHC presentan altos índices de comorbilidades de

trastornos psiquiátricos, TUS y otras patologías médicas, las cuales pueden ser factores de riesgo para el deterioro cognitivo en población sin infección por VHC (M. S. Huckans, Blackwell, Harms, Indest, & Hauser, 2005; M. S. Huckans, Blackwell, Harms, & Hauser, 2006; Loftis, Matthews, & Hauser, 2006). También la enfermedad hepática avanzada con encefalopatía hepática se ha asociado con el deterioro cognitivo en población con infección por el VHC y en aquella que la encefalopatía no es causada por el VHC (Collie, 2005; D. M. Forton, Taylor-Robinson, & Thomas, 2006).

Además el funcionamiento neuropsicológico puede disminuir durante el tratamiento antiviral del VHC con ITF  $\alpha$  (Hilsabeck, Hassanein, Ziegler, Carlson, & Perry, 2005; Kraus, Schäfer, Wißmann, Reimer, & Scheurlen, 2005; Lieb et al., 2006).

Los diversos estudios realizados que incluyen una evaluación cognitiva, aunque han tenido diferencias metodológicas, como diferentes criterios de exclusión, factores de confusión como puede ser el TUS, y esto contribuir probablemente a resultados inconsistentes sobre todo en el tipo y grado de deterioro cognitivo encontrado, parece que hay un patrón común en cuanto a alteraciones de la atención, memoria de trabajo y capacidad de aprendizaje. Sin llegar a haber una asociación clara entre síntomas afectivos

y función cognitiva. Así mismo parece que sí hay una asociación entre la fatiga y un peor rendimiento cognitivo. (Weissenborn et al., 2004)

En el presente trabajo se pretende describir cuales son los dominios cognitivos alterados en una muestra que presenta Patología Dual y observar cuales son los cambios que hay en tales dominios si se padece infección crónica por VHC sin cirrosis o si no hay tal infección. Y cual es la calidad de vida, la fatiga y el grado de impulsividad que presentan los pacientes de esta muestra y si hay variaciones cuando se produce comorbilidad con infección crónica por VHC sin cirrosis. Excluimos a los pacientes que estaban en el momento del reclutamiento con descompensación de su trastorno mental y/o de su trastorno relacionado con sustancias. Así como aquellos pacientes con enfermedad por VHC con cirrosis o estados más avanzados de enfermedad hepática, CHC u otra enfermedad hepática de distinta etiología y aquellos que presentan coinfección por VIH, enfermedad cerebrovascular previa conocida, evidencia clínica de demencia, enfermedad que comprometa la función cognitiva, déficit de vitamina B12, ácido fólico y/o alteración tiroidea. Ya que esto son causas claras y demostradas de alteraciones cognitivas.

Aunque no hay diferencias significativas, las enfermedades mentales que han sido más prevalentes en nuestra muestra de pacientes con Patología

Dual tanto si presentan infección por VHC como si no la presentan han sido el trastorno depresivo y los trastornos de personalidad. Y en cuanto al consumo de sustancias sí ha habido diferencia estadísticamente significativa en el consumo de opiáceos a lo largo de la vida en los pacientes con infección crónica por VHC, donde se observa mayor consumo en este grupo de pacientes. Estos resultados de la relación de consumo de opiáceos y trastornos depresivos también se han descrito en otros estudios como el estudio ECA (Regier, Farmer, Rae, Locke, Keith, Judd, & Goodwin, 1990) y Litwin et al (Litwin et al., 2009).

Analizando los resultados obtenidos en la valoración de los distintos dominios cognitivos evaluados podemos observar que al evaluar la atención con los test Symbol Digit Modalities Test, Stroop y Trail Making Test A y B, hubo diferencias significativas en el SDMT y en el TMT A y con puntuaciones muy cercanas a la significancia el TMT B. Las puntuaciones menores del SDMT en los pacientes con Patología Dual y comorbilidad con infección por el VHC, pone en evidencia la mayor dificultad de este grupo de pacientes en la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento de la información y en la atención sostenida, focalizada y selectiva. Otros estudios también obtuvieron peores puntuaciones en aquellos pacientes que presentan infección por VHC en la velocidad de procesamiento (M. S. Huckans et al.,

2005; D. M. Forton et al., 2002; Kraus et al., 2005; Ware, Bayliss, Mannocchia, Davis, Bassaris, & Batey, 1999)

En el estudio de Huckans et al (M. Huckans et al., 2009) se encontraron que los pacientes que presentaban infección por VHC y no tenían comórbidamente un TUS desempeñaban significativamente peor las pruebas de aprendizaje verbal, atención y flexibilidad mental que aquellos pacientes que no tenían infección por VHC y tampoco tenían un TUS. Lo que podría indicar que el deterioro en este dominio cognitivo no sería atribuible a una historia de abuso de sustancias. Y se observó también que los pacientes con infección por VHC y un TUS tenían peores resultados en los test de valoración de la velocidad de procesamiento de la información como el TMT A y B y en el WAIS- III Digit Symbol, un test utilizado como alternativa al SDMT al compararlos con aquellos pacientes que no tenían infección por VHC ni tampoco tenían TUS.

Así mismo, se han obtenido resultados similares en el TMT A en varios estudios (Morgan et al., 2012; Abrantes et al., 2013), observando así deterioro en las habilidades motoras, visoespaciales y en la atención sostenida en pacientes con infección por VHC sin cirrosis.

Al examinar las funciones ejecutivas con el STROOP y el TMT B no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos,

aunque en el TMT B hubo una tendencia, de modo que si el tamaño de la muestra fuera mayor probablemente nos saldría significativo. Este último test valoraría la flexibilidad mental y sus resultados son consistentes con los hallados en otros estudios (M. Huckans et al., 2009). No así lo encontrado en estudios donde los resultados del STROOP recogen tiempos más lentos de reacción entre los sujetos con infección por VHC (Martin et al., 2004).

El último dominio estudiado en nuestra muestra fue la memoria mediante el RAVLT que evaluaba la memoria episódica verbal y el SDMT que medía la memoria de trabajo. En nuestros resultados ambos fueron estadísticamente significativos, obteniendo puntuaciones menores los pacientes con patología mental que presentan comorbilidad con infección crónica por VHC por lo que la curva de aprendizaje está más deteriorada en estos pacientes. Estos hallazgos también son congruentes con los encontrados en otros trabajos. (M. Huckans et al., 2009; Byrnes et al., 2012). En cambio en otros estudios no se obtuvieron resultados significativos en estos dominios siendo la atención y concentración los más afectados y el aprendizaje, la velocidad psicomotora y la flexibilidad mental estaban presentes pero en menor medida (Hilsabeck et al., 2002). Al igual que en otros dominios el estudio efectuado por Abrantes et al no encontró relación entre los pacientes con infección por VHC sin disfunción hepática y la disfunción cognitiva (Abrantes et al., 2013).

Una revisión realizada en Febrero del 2015 (Solinas et al, 2015) sobre la infección por VHC y las alteraciones cognitivas, concluyeron que existe déficits neuropsicológicos heterogéneos en pacientes infectados por VHC de forma crónica, incluyendo alteraciones de la concentración, memoria de trabajo, atención sostenida y disminución de la velocidad psicomotora (D. M. Forton et al., 2002; Foster, 2009b; Kramer et al., 2002). Casi un tercio de los pacientes con VHC podrían ser diagnosticados de trastornos cognitivos, generalmente de forma leve.

También se han descrito asociaciones entre el VHC y el deterioro de ciertas funciones ejecutivas como el razonamiento, abstracción, flexibilidad mental (Bieliauskas et al., 2007; Cherner et al., 2005) y la inhibición de la respuesta verbal (Córdoba et al., 2003; Martin et al., 2004; Ware, Bayliss, Mannocchia, Davis, Bassaris, & Batey, 1999).

Fontana et al (Fontana et al., 2005) también observó alteraciones principalmente en la memoria verbal y la memoria de trabajo en el 33% de los pacientes con infección por VHC pero con fibrosis avanzada. Las puntuaciones de depresión fueron predictivas del deterioro cognitivo. Por último Hilsabeck et al (Hilsabeck et al., 2002) no encontraron un patrón distinto de los déficits cognitivos entre los pacientes con infección crónica por VHC y aquellos con enfermedad hepática crónica de distinta etiología.

A pesar de un cierto deterioro en la calidad de vida, Córdoba et al (Córdoba et al., 2003) registró un rendimiento neuropsicológico normal en pacientes con infección por VHC sin cirrosis, en comparación con los sujetos sanos. Del mismo modo, Abrantes et al (Abrantes et al., 2013) no encontró ninguna evidencia de una asociación entre la infección por el VHC y el deterioro cognitivo. Sin embargo, el pequeño número de sujetos examinados en los estudios anteriores puede haber afectado a la interpretación de los resultados.

Numerosos estudios han informado de la asociación entre la infección crónica por VHC y la fatiga, la depresión y el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, que son independientes de la gravedad de la enfermedad hepática (Forton et al., 2005) .

Aunque hay múltiples explicaciones para estos síntomas, incluyendo la historia de abuso de sustancias, tipo de personalidad asociada, el efecto del diagnóstico de la infección, ha habido un interés por el efecto biológico de la infección del VHC en la función cerebral. Hay una evidencia escasa pero significativa del deterioro neurocognitivo de la infección por VHC que no se puede atribuir totalmente al TUS, coexistencia de depresión o encefalopatía hepática (D. M. Forton, Taylor-Robinson, & Thomas, 2002).

Varios son los estudios que han evidenciado que la calidad de vida relacionada con la salud se reduce significativamente en los pacientes infectados por el VHC (Bonkovsky & Woolley, 1999; Carithers Jr, Sugano, & Bayliss, 1996; Davis et al., 1994; Ware, Bayliss, Mannocchia, Davis, Bassaris, & Batey, 1999b). Esta reducción parece ser independiente de la gravedad de la enfermedad hepática.

La infección por VHC además de su impacto en órganos como el hígado, también produce problemas a nivel de varias áreas de salud tanto a nivel físico como mental (Crone & Gabriel, 2003; D. M. Forton, Thomas, & Taylor-Robinson, 2003)

De las distintas escalas para evaluar la CVRS el Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud es la preferida en los estudios por infección crónica por VHC. Donde las puntuaciones más altas indican mejor calidad de vida. Dicha escala al medir síntomas como la fatiga, nivel de energía y cansancio, parece ser particularmente relevante para pacientes que sufren infección por VHC.

En nuestro trabajo se ha utilizado esta misma escala (SF-36) no habiéndose obtenido significación estadística. Aunque hay que destacar que las puntuaciones más altas y por lo tanto indicación de mejor calidad de vida en las subescalas de salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol

emocional, salud mental y sumatorio de salud mental se obtuvieron en los pacientes con patología dual pero sin infección por VHC. Y en aquellos pacientes que presentaban comorbilidad con la infección crónica por VHC se obtuvieron mayores puntuaciones en las subescalas de funcionamiento físico, rol físico, dolor y sumatorio de salud física.

Nuestros resultados no son consistentes con otros estudios realizados (Collie, 2005) donde los valores del cuestionario SF-36 fueron menores en los pacientes que presentaban infección crónica por VHC comparándose con controles sanos.

Otros estudios realizados tras el tratamiento de la infección por el VHC han demostrado mejoras significativas en la CVRS (Bonkovsky & Woolley, 1999; McHutchison et al., 2001; Ware, Bayliss, Mannocchia, Davis, Bassaris, & Batey, 1999). Destacar que en muchos de estos estudios no se ocultó a los sujetos el diagnóstico positivo de infección por VHC, lo que el impacto del diagnóstico con la consiguiente ansiedad podría falsear los resultados de la CVRS (Häuser, Zimmer, Schiedermaier, & Grandt, 2004; Rodger, Jolley, Thompson, Lanigan, & Crofts, 1999) y es posible que la mejora en los datos tras el tratamiento antiviral fueran consecuencia del conocimiento por parte de los pacientes de su buena respuesta.

En un metanálisis de 15 estudios donde se utilizaba la escala SF-36 para evaluar la CVRS y donde comparaban pacientes con infección crónica por VHC con controles sanos (Younossi, Kallman, & Kincaid, 2007) indicaron una disminución de 9-20 puntos en la escala en aquellos pacientes con infección crónica.

Comparando la hepatitis C con otras enfermedades crónicas las puntuaciones en la salud física fueron comparables con los de la hepatitis C en cuanto a su disminución, en cambio la medida de la salud mental en otras enfermedades crónicas fueron de 2-5 puntos menores en contraste con la disminución de las puntuaciones de 10-12 puntos en la enfermedad por hepatitis C (Foster, 2009).

Podríamos comparar estos resultados con nuestros resultados del estudio, donde los pacientes con enfermedades crónicas por la patología dual sin infección por el VHC obtenían mejores resultados en la salud mental en contraste con los resultados de la salud mental de aquellos pacientes que además de la patología crónica de base presentaban la infección crónica por VHC y sus puntuaciones eran peores.

Independientemente de la enfermedad hepática, la infección por el VHC reduce la CVRS en aquellos pacientes infectados. Para la gran mayoría de los pacientes la respuesta viral sostenida mejora no solo el pronóstico a

largo plazo de la enfermedad sino también la CVRS. Sin el tratamiento adecuado esto sería poco probable. Los nuevos tratamiento antivirales parecen ofrecer mejores tasas de respuesta viral sostenida y por lo tanto conducir a mejoras en la CVRS en pacientes con hepatitis C crónica.

La fatiga es un síntoma común y a menudo debilitante para las personas que sufren hepatitis crónica C. Varios son los artículos publicados en los últimos años que han tratado de abordar la naturaleza y etiología de ella. Sin embargo no ha sido posible establecer como el VHC produce la fatiga y cuando se experimenta por la persona infectada (Seaman, Paterson, Vallis, Hirsch, & Peltekian, 2009). Dicha manifestación tiene una prevalencia del 50% en los pacientes con infección por VHC (Poynard et al., 2002).

La mayoría de los estudios han demostrado niveles de fatiga más altos en los pacientes con VHC en comparación con aquellos con infección por VHC y controles sanos.

Los resultados de las investigaciones en ocasiones son confusos. Probablemente atribuible a las limitaciones en la metodología de los estudios, muestras pequeñas, falta de escalas validadas para la fatiga en la infección por VHC, ausencia de estudios longitudinales. Todo esto posiblemente por la novedad en este campo de investigación y que ya se

están abordando en futuras investigaciones. Rosa et al validaron recientemente en el 2014 la Escala de Severidad de la Fatiga en la infección crónica por el VHC (Rosa et al., 2014).

Para nuestra muestra y ver como incide la fatiga en nuestros pacientes hemos utilizado esta última escala validada. Así obtuvimos puntuaciones más altas en los pacientes con infección crónica por VHC comparándola con aquellos que no tenían infección. Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, si que nuestros resultados son consistentes con otros estudios que utilizaron distintas escalas de medida. Wissenborn et al (K. Weissenborn et al., 2006) encontró en su estudio mayores puntuaciones en la escala de Fatigue Impacto Scale en aquellos pacientes con infección por VHC, indicando mayor grado de fatiga en éstos. En este estudio también se encontró alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica en pacientes con infección por VHC que presentaban fatiga y deterioro cognitivo.

Otros estudios que utilizaban también la escala FIS (Hassoun, Willems, Deslauriers, Nguyen, & Huet, 2002; Mcdonald, Jayasuriya, Bindley, Gonsalvez, & Gluseska, 2002) encontraron por que el 67% de los pacientes con infección por VHC presentaban puntuaciones altas en fatiga, no habiendo relación entre la carga viral y dichas puntuaciones. Y por otro

lado que la fatiga se relacionaba con dominios psicológicos sin relación alguna con la actividad de la enfermedad infecciosa.

En cambio otro estudio (Kramer et al., 2005) objetiva que no hay relación de la fatiga con la severidad de la infección por el VHC o con la disfunción cerebral. Así Poynard et al (Poynard et al., 2002) utilizando una medida subjetiva de la fatiga, encontrando que la fatiga era la manifestación extrahepática más frecuente de la hepatitis C no relacionándose con el grado de enfermedad hepática.

Es cierto, que en algunos estudios (Dega et al., 1998; Obhrai, Hall, & Anand, 2001) se ha relacionado la depresión con la fatiga, pero su relación no ha sido bien definida, ya que también podría ser consecuencia de los tratamientos antidepresivos prescritos y su relación con la gravedad de la depresión no está establecida.

Por último, en nuestro trabajo hemos observado la impulsividad de nuestra muestra. La impulsividad es una construcción compleja. Clásicamente se ha definido como una “predisposición a reacciones imprevistas rápidas a estímulos internos o externos sin tener en cuenta las consecuencias negativas de estas reacciones para los individuos impulsivos o para otros”. Se caracteriza generalmente como “una acción rápida y sin juicio consciente, un comportamiento sin pensar de forma adecuada, y una

tendencia a actuar con menos previsión, a pesar de mostrar una inteligencia normal”. (Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz, & Swann, 2014).

En la población general la impulsividad se puede asociar con trastorno depresivo, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad, TUS, TDAH, trastorno de personalidad y conductas de riesgo (Del Carlo et al., 2012; Severtson, Hedden, Martins, & Latimer, 2012).

En numerosas investigaciones los individuos que dependen de una sustancia adictiva son más impulsivos que aquellos que no dependen de ninguna. La impulsividad se puede conceptualizar como la preferencia por reforzadores inmediatos de menor valor frente a reforzadores demorados de valor superior. La rapidez con la que los reforzadores pierden su valor a medida que el tiempo para conseguirlos aumenta es otro indicador indirecto de impulsividad que ha sido utilizado para conceptualizar este rasgo. Este fenómeno hace referencia al descuento por demora y describe de forma operativa la velocidad a lo que los reforzadores pierden valor a medida que aumenta la demora para recibirlos (Yoon et al., 2007).

En nuestro conocimiento, el primer estudio realizado sobre impulsividad en pacientes con infección crónica por VHC y su asociación con factores sociodemográficos, clínicos y psicopatológicos es el realizado por Fábregas et al (Fábregas et al., 2014). Se encontró que la impulsividad

medida con la escala de Impulsividad de Barrat se asociaba a un nivel educativo inferior, al TDAH, trastorno bipolar y trastorno de ansiedad. Las puntuaciones totales de la impulsividad y las subescalas cognitivo-atencionales fueron más altas que las encontradas en los individuos controles de otros dos estudios (Diemen, Szobot, Kessler, & Pechansky, 2007; Malloy-Diniz, Fuentes, Leite, Correa, & Bechara, 2007). Así concluyeron que los pacientes con infección por VHC presentaban mayor impulsividad que aquellos que no la tenían.

En cuanto a los resultados obtenidos en nuestro trabajo a pesar de no haber tenido significancia estadística, se observan puntuaciones más altas en los pacientes que presentan patología dual e infección crónica por VHC y por lo tanto mayor grado de impulsividad, comparados con aquellos que solo tienen patología dual. Esto podría explicarse también por el tamaño de la muestra de nuestro estudio, pero hay que tener en cuenta que estos pacientes ya deberían tener puntuaciones altas por el TUS per se y la patología psiquiátrica concomitante. Esto es consistente con lo obtenido en un estudio basado en test neuropsicológicos sobre pacientes con infección por VHC donde se encontró aumento en el descuento por demora y alteraciones en las funciones ejecutivas, las cuales están asociadas comúnmente a la impulsividad (M. Huckans et al., 2011) . Se planteó la hipótesis de que los individuos impulsivos eran más propensos a contraer infección por VHC. De

esta manera la infección por VHC podría causar disfunciones cognitivas y conducir a la toma de decisiones erróneas.

Hay asociaciones bien establecidas entre la impulsividad y los pacientes con TDAH, y ligado a comportamientos antisociales, problemas con compañeros, pobre desempeño ocupacional, consumo de drogas ilícitas, infección por VHC y VIH (Doihara et al., 2012; Levin, 2007).

También hay correlaciones entre la impulsividad y la ansiedad en contextos de trastorno bipolar, TDAH, trastornos de personalidad (Askénazy et al., 2003; Najt et al., 2007).

De esta manera los problemas cognitivos, como los experimentados por los pacientes con infección crónica por VHC, pueden influir en la atención médica de los pacientes. Ya que los pacientes con deterioro cognitivo y con alteraciones en la memoria, atención, en aprendizaje y en funciones ejecutivas, pueden dejar de recordar detalles importantes acerca de su enfermedad, del tratamiento a seguir, de las recomendaciones médicas. Experimentando dificultades para realizar un trabajo de manera eficiente y precisa, y así dar lugar a frustración y angustia lo que contribuiría a empeorar su estado de ánimo y aumentar las quejas cognitivas.

Por lo tanto, la disfunción cognitivo en este tipo de pacientes es un problema importante a valorar, porque podría influir en su autocuidado de la enfermedad, empeoramiento de su calidad de vida y aumentar así la morbilidad y su discapacidad. Lo que generaría a largo plazo mayor gasto sanitario y social. Además de que una buena gestión de la enfermedad contribuiría a la erradicación de dicha infección y reducir de esta manera la prevalencia del VHC.



# ***CAPÍTULO VI: LIMITACIONES E INVESTIGACIONES FUTURAS***



## 1. Limitaciones

Las limitaciones que se presentan en el trabajo serían las siguientes:

- El pequeño tamaño muestral. Con la limitación del poder estadístico que esto conlleva. Señalar la dificultad que se ha tenido a la hora del reclutamiento de pacientes ya que el presentar una triple comorbilidad no hay sido fácil el valorar pacientes que en un mismo periodo de tiempo estén estables de las tres patologías. Además la población donde se ha realizado el trabajo no es muy grande y por tanto el número de pacientes que acuden a la consulta donde reclutamos la muestra es por tanto limitada.
- Los grupos comparados, a pesar de pertenecer todos a una consulta común que era la de Patología Dual, no tienen las mismas características en cuanto a patología mental y de sustancias consumidas lo que puede interferir en los resultados obtenidos en las pruebas. Probablemente en estudios con mayor número de muestra se podría duplicar el trabajo con características similares entre grupos.
- No haber tenido un grupo control sin Patología Dual y solo que tuviera infección por VHC y poder estudiar la posible interferencia de dicha patología en los distintos dominios cognitivos y resto de

estudio neuropsicológico. Aunque esta limitación es difícil de corregir por la dificultad en obtener pacientes que aun presentando infección crónica por VHC no hayan realizado consumo de sustancias ni presenten ningún tipo de patología mental ni consumo de psicofármacos.

## 2. Investigaciones futuras

Con este estudio piloto se ha podido apreciar cual es el estado actual de los pacientes que presentan Patología Dual y con los que no se ha realizado muchos trabajos debido a la complejidad en la evolución de estos pacientes. Siendo uno de los inconvenientes para poder recibir un tratamiento integral de otras patologías como la infección por el virus de la hepatitis C y pudiendo ser esto mismo la causa por la que no realicen un tratamiento controlado.

Con la incorporación del nuevo tratamiento para la infección crónica por el VHC, nuestro grupo pretende hacer en los meses futuros, un seguimiento longitudinal de los pacientes evaluados tras realizar el tratamiento y volver a valorar los mismos dominios y valorar si los dominios cognitivos en los cuales había mayor déficit cognitivo mejoran y/o al menos se mantienen a niveles similares con respecto a los pacientes que no presentan infección por VHC a pesar de tener Patología Dual.



## ***CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES***



1. Los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis y Patología Dual presentaron mayor dificultad en la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento de la información y en la atención sostenida, focalizada y selectiva evaluados mediante el Symbol Digit Modalities Test al compararlo con sujetos sin infección por VHC y con Patología Dual.
2. Los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis y Patología Dual presentaron mayor deterioro en las habilidades motoras, visuoespaciales y en la atención evaluados mediante el Trail Making Test A al compararlo con sujetos sin infección por VHC y con Patología Dual.
3. Los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis y Patología Dual presentaron mayor deterioro en la memoria episódica verbal y deterioro de la curva de aprendizaje evaluados mediante el Rey Auditory Verbal Learning Test al compararlo con sujetos sin infección por VHC y con Patología Dual.
4. Los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis y Patología Dual presentaron mayor deterioro de la flexibilidad mental y la atención dividida evaluados mediante el Trail Making Test B al compararlo con sujetos sin infección por VHC y con Patología Dual.

5. No se ha obtenido diferencia estadísticamente significativa en la medida de la atención selectiva realizada por el STROOP entre los pacientes diagnosticados con infección crónica por VHC sin cirrosis y Patología Dual frente aquellos sin infección por VHC y con Patología Dual.
6. En la evaluación de la calidad de vida realizada por el Cuestionario SF-36 sobre nuestra muestra de pacientes con diagnóstico de Patología Dual no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos con infección crónica por VHC sin cirrosis y los que no tenían infección. Aunque, se observó mejor calidad de vida en el funcionamiento físico, el rol físico, dolor y en el sumatorio de salud física en los sujetos con infección crónica por VHC sin cirrosis, y aquellos que no sufrían infección presentaban mejor calidad de vida en la salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional, salud mental y sumatorio de salud mental.
7. En nuestra muestra, a pesar de no haber obtenido diferencias estadísticamente significativas en el grado de fatiga medido por el Fatigue Severity Scale entre los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis y aquellos que no la tienen, se observó mayor fatiga

en los sujetos diagnosticados de Patología Dual e infección por VHC sin cirrosis.

8. Los pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis y Patología Dual , a pesar de no ser estadísticamente significativo, se observó mayor grado de impulsividad evaluados mediante el Barrat Impulsiveness Scale al compararlo con sujetos sin infección por VHC y con Patología Dual.



## ***CAPÍTULO VIII: BIBLIOGRAFÍA***



Abrantes, J., Torres, D. S., & de Mello, C. E. (2013). Patients with hepatitis C infection and normal liver function: An evaluation of cognitive function. *Postgraduate Medical Journal*, 89(1054), 433-439. doi:10.1136/postgradmedj-2012-131185 [doi]

Alberti, A. (2011). Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver International*, 31(s1), 18-22.

Alter, H., Holland, P., Purcell, R., & Popper, H. (1978). Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *The Lancet*, 311(8062), 459-463.

Alter, M. J. (2007). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 13(17), 2436.

American Psychiatric Association. (2002). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: Texto revisado (DSM-IV-TR)* Artmed.

American Psychiatric Association. (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®: Spanish edition of the desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5®* American Psychiatric Pub.

Araluce Iturbe, K. (1997). Comorbilidad psiquiátrica en los trastornos por uso de alcohol. *Aspectos Específicos De Tratamiento y Asistencia.II Jornadas Autonómicas Socidrogalcohol Andalucía*, , 143-150.

Ardila, A., & Ostrosky, F. (2012). Guía para el diagnóstico neuropsicológico. *Florida: American Board of Professional Neuropsychology*,

Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G., & Munk-Jorgensen, P. (2005). Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: Follow-up study of 535 incident cases. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 187, 510-515. doi:187/6/510 [pii]

Arias, F., Szerman, N., Vega, P., Mesias, B., Basurte, I., Morant, C., & Babín, F. (2013). Estudio madrid sobre prevalencia y características de los pacientes con patología dual en tratamiento en las redes de salud mental y de atención al drogodependiente. *Adicciones*, 25(2), 118-127.

Askénazy, F. L., Sorci, K., Benoit, M., Lestideau, K., Myquel, M., & Lecrubier, Y. (2003). Anxiety and impulsivity levels identify relevant subtypes in adolescents with at-risk behavior. *Journal of Affective Disorders*, 74(3), 219-227.

- Auditory, S. M. R., & Test, V. L. (1996). A handbook. *Los Angeles: Western Psychological Services,*
- Bachrach, L. L. (1982). Young adult chronic patients: An analytical review of the literature. *Psychiatric Services, 33*(3), 189-197.
- Batel, P. (2000). Addiction and schizophrenia. *European Psychiatry, 15*(2), 115-122.
- Bieliauskas, L. A., Back-Madruga, C., Lindsay, K. L., Wright, E. C., Kronfol, Z., Lok, A. S., & Fontana, R. J. (2007). Cognitive reserve and neuropsychological functioning in patients infected with hepatitis C. *Journal of the International Neuropsychological Society, 13*(04), 687-692.
- Bladowska, J., Zimny, A., Knysz, B., Małyszczak, K., Kołtowska, A., Szewczyk, P., . . . Sęsiadek, M. J. (2013). Evaluation of early cerebral metabolic, perfusion and microstructural changes in HCV-positive patients: A pilot study. *Journal of Hepatology, 59*(4), 651-657.
- Bobes, J., García-Portilla, M., Bascarán, M., Saiz, P., Parellada, M., & Bousoño, M. (2011). *Banco de instrumentos básicos para la práctica*

*de la psiquiatría clínica. [CD-ROM] (6ª Edición ed.).* Barcelona: Ars Medica.

Bokemeyer, M., Ding, X. Q., Goldbecker, A., Raab, P., Heeren, M., Arvanitis, D., . . . Weissenborn, K. (2011). Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut*, *60*(3), 370-377. doi:10.1136/gut.2010.217976 [doi]

Bolotner, N. S., Horcajadas, F. A., Astudillo, P. V., Vich, Francisco de Asís Babín, Perez, B. M., Villamor, I. B., . . . Calvo, F. P. (2011). Estudio piloto sobre la prevalencia de patología dual en pacientes en tratamiento en la comunidad de madrid. *Adicciones: Revista De Socidrogalcohol*, *23*(3), 249-255.

Bonkovsky, H. L., & Woolley, J. M. (1999). Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology*, *29*(1), 264-270.

Boone, K. B., Lu, P., & Wen, J. (2005). Comparison of various RAVLT scores in the detection of noncredible memory performance. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*(3), 301-319.

Bruguera, M., & Forns, X. (2006). Hepatitis C en españa. *Medicina Clínica*, 127(3), 113-117.

Bulbena, A., de Larrinoa Palacios, Pedro P Fernández, & Berrios, G. E. (2000). *Medición clínica en psiquiatría y psicología* Masson.

Byrnes, V., Miller, A., Lowry, D., Hill, E., Weinstein, C., Alsop, D., . . . Afdhal, N. H. (2012). Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *Journal of Hepatology*, 56(3), 549-556.

Caneo, C., González, M., & SOZA, A. (2010). Trastornos psiquiátricos y cognitivos de la hepatitis C y su tratamiento con interferón. *Revista Médica De Chile*, 138(11), 1431-1440.

Carithers Jr, R. L., Sugano, D., & Bayliss, M. (1996). Health assessment for chronic HCV infection. *Digestive Diseases and Sciences*, 41(12), 75S-80S.

Caton, C. L. (1981). The new chronic patient and the system of community care. *Psychiatric Services*, 32(7), 475-478.

Caton, C. L., ShROUT, P. E., Eagle, P. F., Opler, L. A., Felix, A., & Dominguez, B. (1994). Risk factors for homelessness among

schizophrenic men: A case-control study. *American Journal of Public Health*, 84(2), 265-270.

Cherner, M., Letendre, S., Heaton, R. K., Durelle, J., Marquie-Beck, J., Gragg, B., . . . HIV Neurobehavioral Research Center Group. (2005). Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology*, 64(8), 1343-1347. doi:64/8/1343 [pii]

Chiu, W., Tsan, Y., Tsai, S., Chang, C., Wang, J., & Chen, P. (2014). Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *European Journal of Neurology*, 21(8), 1068-e59.

Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science (New York, N.Y.)*, 244(4902), 359-362.

Collie, A. (2005). Cognition in liver disease. *Liver International*, 25(1), 1-8.

Compton, W. M., Thomas, Y. F., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2007). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the united states: Results from the national

epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 566-576.

Córdoba, J., Flavià, M., Jacas, C., Sauleda, S., Esteban, J. I., Vargas, V., . . . Guardia, J. (2003). Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *Journal of Hepatology*, 39(2), 231-238.

Crone, C., & Gabriel, G. M. (2003). Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: Risks, screening, diagnosis, treatment, and interferon-based therapy complications. *Journal of Psychiatric Practice*, 9(2), 93-110. doi:00131746-200303000-00002 [pii]

Cuffel, B. J., Shumway, M., Chouljian, T. L., & Macdonald, T. (1994). A longitudinal study of substance use and community violence in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182(12), 704-708.

Davidson, S., Judd, F., Jolley, D., Hocking, B., Thompson, S., & Hyland, B. (2001). Risk factors for HIV/AIDS and hepatitis C among the chronic mentally ill. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(2), 203-209.

Davis, G. L., Balart, L. A., Schiff, E. R., Lindsay, K., Bodenheimer, H. C., Jr, Perrillo, R. P., . . . Dienstag, J. L. (1994). Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the sickness impact profile. *Clinical Therapeutics*, 16(2), 334-43; discussion 271-2.

de la Revilla Negro, J, Porrás, J. M., Cruz, K. T., & Panero, J. C. (2012). Hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. historia natural y tratamiento. *Medicine-Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(9), 529-540.

Dega, H., Frances, C., Dupin, N., Lebre, C., Simantov, A., Callot, C., . . . Chosidow, O. (1998). Pruritus and the hepatitis C virus. the MULTIVIRC unit. [Prurit et virus de l'hepatite C. Le Groupe Multivirc] *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*, 125(1), 9-12. doi:MDOI-AD-01-1998-125-1-0151-9638-101019-ART81 [pii]

Del Carlo, A., Benvenuti, M., Fornaro, M., Toni, C., Rizzato, S., Swann, A. C., . . . Perugi, G. (2012). Different measures of impulsivity in patients with anxiety disorders: A case control study. *Psychiatry Research*, 197(3), 231-236.

Des Jarlais, D. C., Diaz, T., Perlis, T., Vlahov, D., Maslow, C., Latka, M., . . . Garfein, R. S. (2003). Variability in the incidence of human

immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in new york city. *American Journal of Epidemiology*, 157(5), 467-471.

Diemen, L. v., Szobot, C. M., Kessler, F., & Pechansky, F. (2007). Adaptation and construct validation of the barratt impulsiveness scale (BIS 11) to brazilian portuguese for use in adolescents. *Revista Brasileira De Psiquiatria*, 29(2), 153-156.

Dieperink, E., Willenbring, M., & Ho, S. B. (2000). Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *American Journal of Psychiatry*, 157(6), 867-876.

Doihara, C., Kawanishi, C., Ohyama, N., Yamada, T., Nakagawa, M., Iwamoto, Y., . . . Hirayasu, Y. (2012). Trait impulsivity in suicide attempters: Preliminary study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 66(6), 529-532.

Dwight, M. M., Kowdley, K. V., Russo, J. E., Ciechanowski, P. S., Larson, A. M., & Katon, W. J. (2000). Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Psychosomatic Research*, 49(5), 311-317.

El-Serag, H. B., Kunik, M., Richardson, P., & Rabeneck, L. (2002). Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology*, *123*(2), 476-482.

Evans, Katie, and J. Michael Sullivan. (1990). *Dual diagnosis: Counseling the mentally ill substance abuser*. New York: Guilford Press.

Fábregas, B. C., Abreu, M. N. S., dos Santos, Aieska Kellen Dantas, Moura, A. S., Carmo, R. A., & Teixeira, A. L. (2014). Impulsiveness in chronic hepatitis C patients. *General Hospital Psychiatry*, *36*(3), 261-265.

Feinstone, S. M., Kapikian, A. Z., Purcell, R. H., Alter, H. J., & Holland, P. V. (1975). Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *New England Journal of Medicine*, *292*(15), 767-770.

Fireman, M., Indest, D. W., Blackwell, A., Whitehead, A. J., & Hauser, P. (2005). Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): The importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *40 Suppl 5*, S286-91. doi:CID34647 [pii]

Fletcher, N., & McKeating, J. (2012). Hepatitis C virus and the brain. *Journal of Viral Hepatitis*, 19(5), 301-306.

Flynn, P. M., & Brown, B. S. (2008). Co-occurring disorders in substance abuse treatment: Issues and prospects. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 34(1), 36-47.

Fontana, R. J., Bieliauskas, L. A., Back-Madruga, C., Lindsay, K. L., Kronfol, Z., Lok, A. S., . . . HALT-C Trial Group. (2005). Cognitive function in hepatitis C patients with advanced fibrosis enrolled in the HALT-C trial. *Journal of Hepatology*, 43(4), 614-622.

Forton, D. M., Allsop, J. M., Cox, I. J., Hamilton, G., Wesnes, K., Thomas, H. C., & Taylor-Robinson, S. D. (2005). A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *Aids*, 19, S53-S63.

Forton, D. M., Allsop, J. M., Main, J., Foster, G. R., Thomas, H. C., & Taylor-Robinson, S. D. (2001). Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *The Lancet*, 358(9275), 38-39.

Forton, D. M., Hamilton, G., Allsop, J. M., Grover, V. P., Wesnes, K., O'Sullivan, C., . . . Taylor-Robinson, S. D. (2008). Cerebral immune

activation in chronic hepatitis C infection: A magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of Hepatology*, 49(3), 316-322.

Forton, D. M., Taylor-Robinson, S. D., & Thomas, H. C. (2002). Reduced quality of life in hepatitis C—is it all in the head? *Journal of Hepatology*, 36(3), 435-438.

Forton, D. M., Thomas, H. C., Murphy, C. A., Allsop, J. M., Foster, G. R., Main, J., . . . Taylor-Robinson, S. D. (2002). Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*, 35(2), 433-439.

Forton, D. M., Thomas, H. C., & Taylor-Robinson, S. D. (2003). Quality of life and cognitive function in chronic hepatitis C—what to measure? *Journal of Hepatology*, 39(2), 272-274.

Forton, D., Taylor-Robinson, S., & Thomas, H. (2003). Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. *Journal of Viral Hepatitis*, 10(2), 81-86.

Forton, D. M., Karayiannis, P., Mahmud, N., Taylor-Robinson, S. D., & Thomas, H. C. (2004). Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of

internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *Journal of Virology*, 78(10), 5170-5183.

Forton, D. M., Taylor-Robinson, S. D., & Thomas, H. C. (2006). Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 18(4), 333-338. doi:00042737-200604000-00005 [pii]

Forton, D. M. (2012). Hepatitis C treatment—Clearing the mind. *Journal of Hepatology*, 56(3), 513-514.

Foster, G. R. (2009). Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 16(9), 605-611

Freeman, R., Steffick, D., Guidinger, M., Farmer, D., Berg, C., & Merion, R. (2008). Liver and intestine transplantation in the united states, 1997–2006. *American Journal of Transplantation*, 8(4p2), 958-976.

García-Campayo, J., & Sanz Carrill, C. (2001). Epidemiología de la comorbilidad entre abuso de sustancias y otros trastornos psiquiátricos. *Trastornos Bibliografía Luis Gutiérrez Rojas Psiquiátricos y Abuso De Sustancias. Madrid: Editorial Médica Panamericana*, , 135-154.

Glodzik-Sobanska, L., Li, J., Mosconi, L., Slowik, A., Walecki, J., Szczudlik, A., . . . de Leon, M. J. (2007). Prefrontal N-acetylaspartate and poststroke recovery: A longitudinal proton spectroscopy study. *AJNR.American Journal of Neuroradiology*, 28(3), 470-474. doi:28/3/470 [pii]

Goh, J., Coughlan, B., Quinn, J., O'Keane, J. C., & Crowe, J. (1999). Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 833-838.

Golden, C. (1994). STROOP, test de colores y palabras TEA ediciones. SA, Madrid,

Golden, C. (1978). *Stroop color and word test: A manual for clinical and experimental uses*. Chicago, IL: Stoelting Co.

González Saiz, F. (1997). Patología dual: Entre la integración y la complementariedad.”. *Revista Proyecto*.

González-Saiz, F., Rojas, Ó. M. L., Esteban, J. M., Acedos, I. B., Gómez, R. B., & Ortega, J. G. (2011). Comorbilidad psiquiátrica en una muestra de pacientes con dependencia de opiáceos tratados con buprenorfina

sublingual en régimen de comunidad terapéutica. *Revista De Psiquiatría y Salud Mental*, 4(2), 81-87.

Gregg, L., Barrowclough, C., & Haddock, G. (2007). Reasons for increased substance use in psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27(4), 494-510.

Gual, A. (2007). Dual diagnosis in Spain. *Drug and Alcohol Review*, 26(1), 65-71.

Hassoun, Z., Willems, B., Deslauriers, J., Nguyen, B. N., & Huet, P. (2002). Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the fatigue impact scale. *Digestive Diseases and Sciences*, 47(12), 2674-2681.

Häuser, W., Zimmer, C., Schiedermaier, P., & Grandt, D. (2004). Biopsychosocial predictors of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatic Medicine*, 66(6), 954-958.

Hendrickson, E., Schmal, M., Albert, N., & Massaro, J. (1994). Dual disorder treatment: Perspectives on the state of the art. *New York: The Information Exchange (TIE)*.

Hilsabeck, R. C., Hassanein, T. I., Carlson, M. D., Ziegler, E. A., & Perry, W. (2003). Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9(06), 847-854.

Hilsabeck, R. C., Hassanein, T. I., Ziegler, E. A., Carlson, M. D., & Perry, W. (2005). Effect of interferon-[alpha] on cognitive functioning in patients with chronic hepatitis C. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(01), 16-22.

Hilsabeck, R. C., Perry, W., & Hassanein, T. I. (2002). Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 35(2), 440-446.

Ho, S. B., Bräu, N., Cheung, R., Liu, L., Sanchez, C., Sklar, M., . . . Tisi, A. (2015). Integrated care increases treatment and improves outcomes of patients with chronic hepatitis C virus infection and psychiatric illness or substance abuse. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

Huckans, M. S., Blackwell, A. D., Harms, T. A., & Hauser, P. (2006). Management of hepatitis C disease among VA patients with schizophrenia and substance use disorders. *Psychiatric Services*, 57(3), 403-406.

Huckans, M. S., Blackwell, A. D., Harms, T. A., Indest, D. W., & Hauser, P. (2005). Integrated hepatitis C virus treatment: Addressing comorbid substance use disorders and HIV infection. *Aids, 19*, S106-S115.

Huckans, M., Seelye, A., Parcel, T., Mull, L., Woodhouse, J., Bjornson, D., . . . Sasaki, A. W. (2009). The cognitive effects of hepatitis C in the presence and absence of a history of substance use disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society, 15*(01), 69-82.

Huckans, M., Seelye, A., Woodhouse, J., Parcel, T., Mull, L., Schwartz, D., . . . Loftis, J. (2011). Discounting of delayed rewards and executive dysfunction in individuals infected with hepatitis C. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 33*(2), 176-186.

Iglesias, J. T., & Sierra, J. A. M. (2000). Trastornos duales: Tratamiento y coordinación. *Papeles Del Psicólogo, (77)*, 7.

Jacobs, W. S., Cahill, K. S., & Gold, M. S. (2005). Historical and conceptual issues. *Dual Diagnosis: The Evolving Conceptual Framework, 172*, 54.

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset

distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 593-602.

Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 617-627.

Kessler, R. C., Crum, R. M., Warner, L. A., Nelson, C. B., Schulenberg, J., & Anthony, J. C. (1997). Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry*, 54(4), 313-321.

Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., . . . Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the united states: Results from the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 8-19.

Khantzian, E. J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: A reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4(5), 231-244.

Khantzian, E. J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *The American Journal of Psychiatry*, 142(11), 1259-1264.

King, V. L., Kidorf, M. S., Stoller, K. B., & Brooner, R. K. (2000). Influence of psychiatric comorbidity on HIV risk behaviors: Changes during drug abuse treatment. *Journal of Addictive Diseases*, 19(4), 65-83.

Kramer, L., Bauer, E., Funk, G., Hofer, H., Jessner, W., Steindl-Munda, P., . . . Ferenci, P. (2002). Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *Journal of Hepatology*, 37(3), 349-354.

Kramer, L., Hofer, H., Bauer, E., Funk, G., Formann, E., Steindl-Munda, P., & Ferenci, P. (2005). Relative impact of fatigue and subclinical cognitive brain dysfunction on health-related quality of life in chronic hepatitis C infection. *Aids*, 19, S85-S92.

Kraus, M. R., Schäfer, A., Wißmann, S., Reimer, P., & Scheurlen, M. (2005). Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 77(1), 90-100.

Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121-1123.

Laskus, T., Radkowski, M., Bednarska, A., Wilkinson, J., Adair, D., Nowicki, M., . . . Rakela, J. (2002). Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *Journal of Virology*, 76(19), 10064-10068.

Lehman, C. L., & Cheung, R. C. (2002). Depression, anxiety, post-traumatic stress, and alcohol-related problems among veterans with chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(10), 2640-2646.

Levin, F. R. (2007). Diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with substance use disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 9.

Lieb, K., Engelbrecht, M. A., Gut, O., Fiebich, B. L., Bauer, J., Janssen, G., & Schaefer, M. (2006). Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFN $\alpha$ ): Results from a prospective study. *European Psychiatry*, 21(3), 204-210.

Litwin, A. H., Harris, K. A., Nahvi, S., Zamor, P. J., Soloway, I. J., Tenore, P. L., . . . Arnsten, J. H. (2009). Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin in a methadone maintenance treatment program. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 37(1), 32-40.

Liu, Z., Zhao, F., & He, J. J. (2014). Hepatitis C virus (HCV) interaction with astrocytes: Nonproductive infection and induction of IL-18. *Journal of Neurovirology*, 20(3), 278-293.

Lobo, A., Escobar, V., Ezquerro, J., & Seva Díaz, A. (1980). " El mini-examen cognoscitivo"(un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos). *Revista De Psiquiatría y Psicología Médica*.

Loftis, J. M., Matthews, A. M., & Hauser, P. (2006). Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C. *Drugs*, 66(2), 155-174.

Ly, K. N., Xing, J., Klevens, R. M., Jiles, R. B., Ward, J. W., & Holmberg, S. D. (2012). The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the united states between 1999 and 2007. *Annals of Internal Medicine*, 156(4), 271-278.

Malloy-Diniz, L., Fuentes, D., Leite, W. B., Correa, H., & Bechara, A. (2007). Impulsive behavior in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: Characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(04), 693-698.

Marsland, A. L., Petersen, K. L., Sathanoori, R., Muldoon, M. F., Neumann, S. A., Ryan, C., . . . Manuck, S. B. (2006). Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers. *Psychosomatic Medicine*, 68(6), 895-903. doi:68/6/895 [pii]

Martin, E. M., Sworowski, L., Vassileva, J., Gonzalez, R., Grbesic, S., Nunnally, G., & Sworowski, L. (2004). Stroop performance in drug users classified by HIV and hepatitis C virus serostatus. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(02), 298-300.

Mazzeo, C., Azzaroli, F., Giovanelli, S., Dormi, A., Festi, D., Colecchia, A., . . . Mazzella, G. (2003). Ten year incidence of HCV infection in northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance. *Gut*, 52(7), 1030-1034.

- McAndrews, M. P., Farcnik, K., Carlen, P., Damyanovich, A., Mrkonjic, M., Jones, S., & Heathcote, E. J. (2005). Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology*, *41*(4), 801-808.
- Mcdonald, J., Jayasuriya, R., Bindley, P., Gonsalvez, C., & Gluseska, S. (2002). Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *17*(2), 171-176.
- McHutchison, J. G., Ware, J. E., Bayliss, M. S., Pianko, S., Albrecht, J. K., Cort, S., . . . Neary, M. P. (2001). The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *Journal of Hepatology*, *34*(1), 140-147.
- Mehta, S. H., Vogt, S. L., Srikrishnan, A. K., Vasudevan, C. K., Murugavel, K. G., Saravanan, S., . . . Solomon, S. S. (2010). Epidemiology of hepatitis C virus infection & liver disease among injection drug users (IDUs) in chennai, india. *The Indian Journal of Medical Research*, *132*, 706-714. doi:IndianJMedRes\_2010\_132\_6\_706\_75274 [pii]
- Memon, M., & Memon, M. (2002). Hepatitis C: An epidemiological review. *Journal of Viral Hepatitis*, *9*(2), 84-100.

Merikangas, K., Angst, J., Eaton, W., & Canino, G. (1996). Comorbidity and boundaries of affective disorders with anxiety disorders and substance misuse: Results of an international task force. *The British Journal of Psychiatry*.

Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2014). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry*.

Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., & Wiersma, S. T. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57(4), 1333-1342.

Monaco, S., Ferrari, S., Gajofatto, A., Zanusso, G., & Mariotto, S. (2012). HCV-related nervous system disorders. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012 .

Montes Martínez, I., & Agulla Budino, A. (1996). Prevalencia de anticuerpos antiviral de la hepatitis A, B y C en población rural infantil del norte de extremadura. *An Esp Pediatr*, 45, 133-136.

Morgan, E. E., Woods, S. P., Rooney, A., Perry, W., Grant, I., Letendre, S. L., & HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. (2012). Intra-individual variability across neurocognitive domains in chronic hepatitis C infection: Elevated dispersion is associated with serostatus and unemployment risk. *The Clinical Neuropsychologist*, 26(4), 654-674.

Mueser, K. T., Drake, R. E., & Wallach, M. A. (1998). Dual diagnosis: A review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23(6), 717-734.

Najt, P., Perez, J., Sanches, M., Peluso, M., Glahn, D., & Soares, J. C. (2007). Impulsivity and bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 17(5), 313-320.

Nelson, P. K., Mathers, B. M., Cowie, B., Hagan, H., Des Jarlais, D., Horyniak, D., & Degenhardt, L. (2011). Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: Results of systematic reviews. *The Lancet*, 378(9791), 571-583.

Obhrai, J., Hall, Y., & Anand, B. (2001). Assessment of fatigue and psychologic disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 32(5), 413-417.

Ortiz, M., Jacas, C., & Córdoba, J. (2005). Minimal hepatic encephalopathy: Diagnosis, clinical significance and recommendations. *Journal of Hepatology*, 42(1), S45-S53.

Page, K., Hahn, J. A., Evans, J., Shiboski, S., Lum, P., Delwart, E., . . . Cooper, S. (2009). Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: A prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *Journal of Infectious Diseases*, 200(8), 1216-1226.

Page, K., Morris, M. D., Hahn, J. A., Maher, L., & Prins, M. (2013). Injection drug use and hepatitis C virus infection in young adult injectors: Using evidence to inform comprehensive prevention. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57 Suppl 2, S32-8. doi:10.1093/cid/cit300 [doi]

Patrick, D. M., Buxton, J. A., Bigham, M., & Mathias, R. G. (2000). Public health and hepatitis C. *Canadian Journal of Public Health/Revue Canadienne De Sante'e Publique*, , S18-S21.

Patton, J. H., & Stanford, M. S. (1995). Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51(6), 768-774.

Pepper, B., Kirshner, M. C., & Ryglewicz, H. (1981). The young adult chronic patient: Overview of a population. *Hospital & Community Psychiatry*, 32(7), 463-469.

Pérez, J. A. M., Fernández, C. G., & González, A. (2001). Seroprevalencia de tres tipos de virus hepatotropos en población adolescente de la provincia de guadalajara. *Rev Esp Salud Pública*, 75(2), 151-158.

Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*, 12(3), 323-330.

Perry, W., Hilsabeck, R. C., & Hassanein, T. I. (2008). Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: A review. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(2), 307-321.

Posada, C., Moore, D. J., Woods, S. P., Vigil, O., Ake, C., Perry, W., . . . HIV Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. (2010). Implications of hepatitis C virus infection for behavioral symptoms and activities of daily living. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(6), 637-644.

Poynard, T., Cacoub, P., Ratziu, V., Myers, R., Dezailles, M., Mercadier, A., . . . Moussalli, J. (2002). Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 9(4), 295-303.

Prince, A., Grady, G., Hazzi, C., Brotman, B., Kuhns, W., Levine, R., & Millian, S. (1974). Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *The Lancet*, 304(7875), 241-246.

Pukrop, R., Schlaak, V., Möller-Leimkühler, A. M., Albus, M., Czernik, A., Klosterkötter, J., & Möller, H. (2003). Reliability and validity of quality of life assessed by the short-form 36 and the modular system for quality of life in patients with schizophrenia and patients with depression. *Psychiatry Research*, 119(1), 63-79.

Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. *Jama*, 264(19), 2511-2518.

Rein, D. B., Smith, B. D., Wittenborn, J. S., Lesesne, S. B., Wagner, L. D., Roblin, D. W., . . . Weinbaum, C. M. (2012). The cost-effectiveness of

birth-cohort screening for hepatitis C antibody in US primary care settings. *Annals of Internal Medicine*, 156(4), 263-270.

Rein, D. B., Wittenborn, J. S., Weinbaum, C. M., Sabin, M., Smith, B. D., & Lesesne, S. B. (2011). Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the united states. *Digestive and Liver Disease*, 43(1), 66-72.

Ridgely, M. S. (1987). *Executive summary: Chronic mentally ill young adults with substance abuse problems: A review of research, treatment, and training issues* University of Maryland, School of Medicine, Mental Health Policy Studies.

Rivas, I., Sanvisens, A., Bolao, F., Fuster, D., Tor, J., Pujol, R., . . . Muga, R. (2013). Impact of medical comorbidity and risk of death in 680 patients with alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37(s1), E221-E227.

Robins, L. N., & Regier, D. A. (1991). *Psychiatric disorders in america: The epidemiologic catchment area study* Free Press.

Rodger, A. J., Jolley, D., Thompson, S. C., Lanigan, A., & Crofts, N. (1999).

The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology*, 30(5), 1299-1301.

Rosa, K., Fu, M., Gilles, L., Cerri, K., Peeters, M., Bubb, J., & Scott, J.

(2014). Validation of the fatigue severity scale in chronic hepatitis C. *Health Qual Life Outcomes*, 12(90), 10.1186.

Rosenberg, S. D., Goodman, L. A., Osher, F. C., Swartz, M. S., Essock, S.

M., Butterfield, M. I., . . . Salyers, M. P. (2001). Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *American Journal of Public Health*, 91(1), 31-37.

Rubio Valladolid, G. (1998). Tratamiento de los trastornos psiquiátricos

comórbidos con las patologías adictivas. *J.Cabrera, Patología Dual.(103-121).Madrid: Ediciones Gráficas DELOS SL.*

Santantonio, T., Wiegand, J., & Gerlach, J. T. (2008). Acute hepatitis C:

Current status and remaining challenges. *Journal of Hepatology*, 49(4), 625-633.

Seaman, K., Paterson, B. L., Vallis, M., Hirsch, G., & Peltekian, K. M.

(2009). Future directions for investigation of fatigue in chronic

hepatitis C viral infection. *Chronic Illness*, 5(2), 115-128.  
doi:10.1177/1742395309104476 [doi]

Seeff, L. B. (2009). The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). *Liver International*, 29(s1), 89-99.

Senzolo, M., Schiff, S., D'Aloiso, C. M., Crivellin, C., Cholongitas, E., Burra, P., & Montagnese, S. (2011). Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: The role of inflammation. *World Journal of Gastroenterology* : *WJG*, 17(29), 3369-3374.  
doi:10.3748/wjg.v17.i29.3369 [doi]

Severtson, S. G., Hedden, S. L., Martins, S. S., & Latimer, W. W. (2012). Patterns of cognitive impairments among heroin and cocaine users: The association with self-reported learning disabilities and infectious disease. *Journal of Learning Disabilities*, 45(2), 139-150.  
doi:10.1177/0022219409355481 [doi]

Shepard, C. W., Finelli, L., & Alter, M. J. (2005). Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 5(9), 558-567.

Smith, A. (1982). *Symbol digits modalities test* (Western Psychological Services, Los Angeles ed.)

Solinas, A., Piras, M. R., & Deplano, A. (2015). Cognitive dysfunction and hepatitis C virus infection. *World Journal of Hepatology*, 7(7), 922.

Stinton, L. M., & Jayakumar, S. (2013). Minimal hepatic encephalopathy. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*, 27(10), 572-574.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643.

Sun, B., Abadjian, L., Rempel, H., Monto, A., & Pulliam, L. (2013). Differential cognitive impairment in HCV coinfecting men with controlled HIV compared to HCV mono-infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 62(2), 190-196. doi:10.1097/QAI.0b013e31827b61f1 [doi]

Tabor, E., Drucker, J., Hoofnagle, J., April, M., Gerety, R., Seeff, L., . . . Pineda-Tamondong, G. (1978). Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee. *The Lancet*, 311(8062), 463-466.



- Thompson, S. C., Checkley, G. E., Hocking, J. S., Crofts, N., Mijch, A. M., & Judd, F. K. (1997). HIV risk behaviour and HIV testing of psychiatric patients in melbourne. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *31*(4), 566-576.
- Torrens Melich, M. (2008). Patología dual: Situación actual y retos de futuro. Paper presented at the *Adicciones: Revista De Socidrogalcohol*, *20* 0315-320.
- Trépo, C., & Bailly, F. (1996). Magnitude and management of HCV infection in france. *Digestive Diseases and Sciences*, *41*(12), 22S-26S.
- Van Damme, P., Thyssen, A., & Van Loock, F. (2002). Epidemiology of hepatitis C in belgium: Present and future. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, *65*(2), 78-79.
- Van Damme, P., & Vellinga, A. (1998). Epidemiology of hepatitis B and C in europe. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, *61*(2), 175-182.
- Verheul, R. (2001). Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *European Psychiatry*, *16*(5), 274-282.

Ware Jr, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. *Medical Care*, , 473-483.

Ware, J. E., Bayliss, M. S., Mannocchia, M., Davis, G. L., Bassaris, H., & Batey, R. (1999). Health-related quality of life in chronic hepatitis C: Impact of disease and treatment response. *Hepatology*, 30(2), 550-555.

Weissenborn, K., Krause, J., Bokemeyer, M., Hecker, H., Schüler, A., Ennen, J. C., . . . Böker, K. W. (2004). Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Hepatology*, 41(5), 845-851.

Weissenborn, K., Ennen, J. C., Bokemeyer, M., Ahl, B., Wurster, U., Tillmann, H., . . . Berding, G. (2006). Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment. *Gut*, 55(11), 1624-1630. doi:gut.2005.080267 [pii]

Westermeyer, J. (2006). Comorbid schizophrenia and substance abuse: A review of epidemiology and course. *American Journal on Addictions*, 15(5), 345-355.

- Wilens, T. E. (2007). The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 4.
- Wilkinson, J., Radkowski, M., Eschbacher, J. M., & Laskus, T. (2010). Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection. *Gut*, 59(10), 1394-1400. doi:10.1136/gut.2009.199356 [doi]
- Wilkinson, J., Radkowski, M., & Laskus, T. (2009). Hepatitis C virus neuroinvasion: Identification of infected cells. *Journal of Virology*, 83(3), 1312-1319. doi:10.1128/JVI.01890-08 [doi]
- World Health Organization. (2015). Hepatitis C. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
- Yang, J. D., Kim, W. R., Coelho, R., Mettler, T. A., Benson, J. T., Sanderson, S. O., . . . Roberts, L. R. (2011). Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(1), 64-70.
- Yang, J. D., & Roberts, L. R. (2010). Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 7(8), 448-458.

Yoon, J. H., Higgins, S. T., Heil, S. H., Sugarbaker, R. J., Thomas, C. S., & Badger, G. J. (2007). Delay discounting predicts postpartum relapse to cigarette smoking among pregnant women. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *15*(2), 176.

Younossi, Z., Kallman, J., & Kincaid, J. (2007). The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*, *45*(3), 806-816.

Zickmund, S., Hillis, S. L., Barnett, M. J., Ippolito, L., & LaBrecque, D. R. (2004). Hepatitis C virus-infected patients report communication problems with physicians. *Hepatology*, *39*(4), 999-1007.

## ***CAPÍTULO IX: ANEXOS***



## 1. Índice de Tablas

Tabla 1. Prevalencia de anticuerpos frente al VHC en personas supuestamente sanas

Tabla 2. Prevalencia de trastornos psiquiátricos en población infectada con el VHC

Tabla 3. Prevalencia y odd ratios de trastornos psiquiátricos y trastornos por abuso de sustancias del estudio ECA

Tabla 4. : Diferencias en diagnósticos de trastornos mentales actuales y trastornos de personalidad entre pacientes duales y pacientes con trastornos mentales del eje I no duales

Tabla 5. Prevalence, severity and comorbidity of 12 month DSM-IV disorders in the National comorbidity Survey Replication

Tabla 6. Datos sociodemográficos

Tabla 7. Enfermedades mentales

Tabla 8. Uso de sustancias- Consumo Lifetime

Tabla 9. Uso de sustancias – Consumo actual

Tabla 10. Trastornos por uso de sustancias (Pacientes consumidores)

Tabla 11. Tratamientos

Tabla 12. Datos analíticos

Tabla 13. Cuestionarios y tests

## 2. Índice de Figuras

Figura 1. Prevalencia mundial de la infección viral

Figura 2. Distribución de la presencia de VHC

Figura 3. Edad

Figura 4. Distribución del uso de opiáceos(Lifetime) en función de la presencia de VHC

Figura 5. Distribución de los niveles de GGT en función de la presencia de VHC

Figura 6. Distribución de los niveles de bilirrubina en función de la presencia de VHC

Figura 7. Distribución de los niveles de vit B12 en función de la presencia de VHC

Figura 8. Distribución de los niveles de plaquetas en función de la presencia de VHC

Figura 9. Cuestionario de SF-36 sobre el estado de salud

Figura 10. Distribución de la puntuación del RAVLT sumatoria en función de la presencia de VHC

Figura 11. Distribución de la puntuación de RAVLT postinterferencia en función de la presencia de VHC

Figura 12. Distribución de la puntuación de RAVLT recuerdo diferido en función de la presencia de VHC

Figura 13. Distribución de la puntuación del DSMT en función de la presencia de VHC

Figura 14. Distribución de la puntuación del TMT A en función de la presencia de VHC

Figura 15. Distribución de la puntuación de TMT B en función de la presencia de VHC

### 3. Glosario de Abreviaturas

AAD	Agentes antivirales directos
AEPD	Asociación Española de Patología Dual
ARN	Acido ribonucleico
BIS-11	Barrat Impulsiveness Scale
CHC	Carcinoma hepatocelular
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DSM IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV revisado
ECA	Epidemiologic Catchment Area Survey
EHM	Encefalopatía hepática mínima
EEUU	Estados Unidos
FIS	Fatigue Impacto Scale
FNT $\alpha$	Factor de Necrosis Tumoral $\alpha$
FSS	Fatigue Severity Scale
IL-4	Interleuquina 4

IL-6	Interleuquina 6
IL-8	Interleuquina 8
INF $\alpha$	Interferon $\alpha$
IV	Intravenosas
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MMSE	Mini-Mental State Examination
NCS	National Comorbidity Survey
OMS	Organización Mundial de la Salud
PD	Patología Dual
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SF-36	Cuestionario de SF-36 sobre el estado de salud
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TDAH	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
TMT	Trail Making Test

TUS	Trastorno por uso de sustancias
VHA	Virus Hepatitis A
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

