



ORIGINALES

Abordaje multidisciplinar como modelo de detección y seguimiento de la morbilidad psiquiátrica en pacientes en tratamiento con interferón y ribavirina

M. Cabré Serres¹, N. Rudi Sola¹, C. Pontes García², M. Vergara Gómez³, I. Parra Uribe⁴ y M. Q. Gorgas Torner¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. ²Unidad de Farmacología Clínica. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. ³Servicio de Enfermedades Digestivas. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. ⁴Servicio de Psiquiatría. Salut Mental Parc Taulí. Institut Universitari Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

Resumen

Objetivo: Describir la experiencia recogida durante el programa multidisciplinar, y en particular describir la incidencia de los trastornos psiquiátricos en pacientes con hepatitis C crónica (HCC) durante el tratamiento con interferón y ribavirina, y determinar la adherencia al tratamiento antiviral y la respuesta viral sostenida (RVS).

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado a partir de los datos recogidos durante el programa de dispensación ambulatoria de tratamiento antiviral.

Se incluyó a todos los pacientes monoinfectados por el virus hepatitis C (VHC) que iniciaron tratamiento durante el 2010. El cribaje de los trastornos psiquiátricos se realizó mediante el *Hospital Anxiety-Depression Scale* (HADS) y el *General Health Questionnaire* (Goldberg) las semanas 0, 4, 12, 24, 48 y 72. La adherencia se evaluó mediante el recuento de dispensaciones y de la medicación sobrante del paciente y la exposición al fármaco según la regla 80/80/80. La respuesta virológica se determinó por el médico responsable de acuerdo a las definiciones estándar.

Resultados: Se incluyeron 76 pacientes, 19 (25%) de los cuales tenían antecedentes psiquiátricos. La incidencia de trastornos psiquiátricos fue del 33% (n = 25). El pico de resultados anormales en los test fue en la semana 12. El 43% alcanzó RVS, sin diferencias entre ambos grupos (p > 0,05). La adherencia (96,0% y 96,8%, p > 0,05) y RVS (39% y 52%, p > 0,05) fueron similares en ambos subgrupos con y sin trastornos.

Conclusiones: Los trastornos psiquiátricos no tuvieron impacto en la adherencia y la RVS. El seguimiento multidisciplinar durante el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) puede contribuir a la detección precoz y manejo de los trastornos psiquiátricos y a mejorar la atención integral del paciente.

PALABRAS CLAVE

Hepatitis C; Interferón alfa; Ribavirina; Ansiedad; Depresión; Equipo multidisciplinar

Multidisciplinary approach as a model for detection and monitoring of psychiatric morbidity in patients treated with interferon and ribavirin

Abstract

Purpose: We aimed to describe the incidence of psychiatric disorders in a cohort of HCV infected patients treated with interferon and ribavirin, and their impact on treatment adherence and viral response rate (SVR).

Materials and methods: Retrospective analysis of a cohort of HCV patients visited at an outpatient pharmacy service (OPS). We included all adult patients monoinfected with HCV who had initiated treatment in 2010. Monitoring of psychiatric disorders was assessed at weeks 0, 4, 12, 24, 48, and 72 through the self-administered questionnaires *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) and *General Health Questionnaire* (Goldberg). Adherence to treatment was assessed by counting of drug dispensations and patient reporting and drug exposure with the 80/80/80 rule. Virologic response was determined by the physician according to standard definitions.

Results: Among 76 included patients, 19 (25%) had a preexisting psychiatric disorder. The incidence of confirmed psychiatric disorders was 33% (n=25), with a peak of abnormal results in the tests by week 12. Overall, 43% of patients achieved an SVR. There were not significant differences between strict adherence and SVR in patients with or without medically confirmed disorders (96.0% vs 96.8%; p = NS) and SVR (39% vs 52%; p = NS), respectively.

Conclusions: Psychiatric side effects had no effect on adherence to treatment nor on attainment of SVR. Multidisciplinary monitoring provided during the treatment of hepatitis C can contribute to early detection and management of psychiatric disorders and to improve integrated patient care.

KEYWORDS

Hepatitis C; Interferon-alpha; Ribavirin; Anxiety disorders; Depressive disorder; Interdisciplinary communication

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martacabreserres@gmail.com (Marta Cabré Serres).

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de hepatopatía crónica, cirrosis hepática y hepatocarcinoma en el mundo, y la indicación más común de trasplante hepático. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), afecta al 2,5% de la población mundial. Se estima que 3-4 millones de personas se infectan anualmente con el VHC y que unos 130-170 millones de personas tienen infección crónica por el VHC. En España, se estima una prevalencia de infección por VHC entre el 1-2,6%, siendo Cataluña y Madrid las comunidades con mayor prevalencia, ambas del 2,6%^{1,2}.

El objetivo principal del tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) es la curación total del VHC o respuesta viral sostenida (RVS) definida como una carga viral indetectable a los seis meses de haber finalizado el tratamiento. Durante el 2010 el estándar de tratamiento de la infección por VHC era la doble terapia antiviral combinando el interferón pegilado (PegIfn) y la ribavirina. Tras un tratamiento de 24 o 48 semanas con esta pauta, y según el genotipo a tratar, se consiguen tasas de curación en torno al 45% en los genotipos 1 y 4, y del 80% en los 2 y 3³. Actualmente a esta pauta se han añadido los inhibidores directos de la proteasa.

Entre los efectos adversos de la doble terapia se incluyen los trastornos psiquiátricos, debidos principalmente al PegIfn, que aparecen especialmente en las primeras semanas de la terapia. Estos trastornos afectan directamente a la calidad de vida del paciente, y a su vez esto tiene un impacto negativo sobre la adherencia al tratamiento antiviral. El resultado final es un menor número de tratamientos completados, con las consecuencias individuales para el paciente y poblacionales para el sistema sanitario, derivadas de la pérdida de efectividad de la intervención^{4,5,6}.

Por ese motivo los profesionales de la salud están aunando esfuerzos para intentar minimizar el riesgo de los trastornos psiquiátricos en estos pacientes, mediante aproximaciones multidisciplinarias en su detección, y mediante instauración de tratamiento precoces.

El farmacéutico clínico forma parte del equipo multidisciplinar con los hepatólogos, psiquiatras y personal de enfermería que siguen y controlan al enfermo con HCC en tratamiento antiviral^{7,8}. Desde la unidad de pacientes externos (UPE) el farmacéutico clínico realiza la dispensación de la medicación y participa proporcionando una educación sanitaria individualizada a cada paciente, al tiempo que se encarga de prevenir y detectar los problemas relacionados con la medicación y los resultados negativos de la medicación. Aunque son pocos los estudios que evalúen esta estrategia farmacéutica, recientemente Mariño et al.⁹ han descrito el impacto de las intervenciones farmacéuticas en la optimización de la respuesta al tratamiento de pacientes con HCC genotipo 1 que por primera vez realizan tratamiento antiviral, y han concluido que los farmacéuticos son capaces de

identificar y responder a las posibles oportunidades de mejora en el uso de los medicamentos como parte del equipo multidisciplinario.

En nuestro centro, desde el año 2007, se está llevando a cabo un programa para detectar, evaluar, controlar y abordar farmacológicamente la aparición de complicaciones psiquiátricas durante el tratamiento de la HCC, en la UPE, en coordinación con los especialistas hepatólogos y psiquiatras.

El objetivo principal del presente estudio es describir la experiencia recogida durante dicho programa, y en particular describir la incidencia de los trastornos psiquiátricos en pacientes con HCC durante el tratamiento con PegIfn y ribavirina, y determinar la adherencia al tratamiento antiviral y la RVS.

Material y métodos

Selección de pacientes e intervenciones estudiadas

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo realizado a partir de los datos recogidos durante el programa de dispensación ambulatoria de tratamiento antiviral de la HCC en la UPE de nuestro centro hospitalario.

Se incluyó a todos los pacientes adultos con HCC sin otras infecciones víricas concomitantes que hubieran iniciado tratamiento con PegIfn- α 2a o α 2b más ribavirina durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 31 diciembre de 2010 y que hubieran consentido, por escrito, a la realización del seguimiento de su evolución.

Una vez decidido el inicio del tratamiento, las enfermeras de la unidad de hepatología entregaban la medicación necesaria para las primeras 4 semanas de tratamiento y realizaban la educación al paciente sobre la medicación. Tras las primeras 4 semanas y mensualmente, se citaba al paciente a la UPE con el farmacéutico y se repasaba el procedimiento de administración, la conservación, la medicación concomitante, los efectos adversos percibidos tras las primeras dosis y se daba respuesta a las posibles dudas del paciente.

La intervención estudiada consistió en la realización periódica de un cribaje de trastornos psiquiátricos mediante los cuestionarios autoadministrados Hospital Anxiety and Depresión Scale (HAD)¹⁰ y General Health Questionnaire (Goldberg)¹¹. Ambos cuestionarios están validados y traducidos al castellano. El cuestionario HAD emplea dos subescalas (tipo likert), una de ansiedad y otra de depresión. El cuestionario Goldberg evalúa la salud autopercebida, permitiendo discriminar personas sanas de personas con alteraciones psiquiátricas. Éstos se realizaron al decidir el inicio del tratamiento antiviral en la misma consulta de hepatología. En caso de obtener una puntuación indicativa de posible patología psiquiátrica de base se derivaba el paciente a la unidad de Psiquiatría y se retrasaba el inicio de la terapia hasta obtenerse la valoración

psiquiátrica. Una vez iniciado el tratamiento, el farmacéutico clínico fue el encargado de entregar y supervisar que se realizaran los cuestionarios en las semanas 4, 12, 24, 48 y 72. Las puntuaciones de los test se transmitían a Hepatología para que éste realizara una interconsulta con psiquiatría si lo estimaba oportuno.

Variables del estudio

Todos los datos recogidos se registraron en la base de datos del programa de dispensación ambulatoria de la UPE y los datos clínicos del paciente fueron recogidos a su vez durante la visita médica en una aplicación específica que se compartía mediante la intranet del centro con el equipo multidisciplinar, que incluía los servicios de Digestivo, Psiquiatría y Farmacia. Los datos recogidos fueron: sexo, edad, antecedentes psiquiátricos, antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral y antecedentes hábito enólico, transfusiones sanguíneas anteriores al 1992, diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia sin o con necesidad de tratamiento farmacológico, genotipo viral, ARN-VHC basal (Si ARN-VHC < 600.000 U se consideró carga viral baja, y alta si era $\geq$ 600.000 U), hemoglobina (Hb: g/L), RVS (ARN-VHC indetectable tras 6 meses después de finalizar el tratamiento), respuesta completa con posterior recidiva (ARN-VHC indetectable al finalizar el tratamiento, con detección positiva de ARN-VHC tras 6 meses de finalizar el tratamiento) y la no respuesta (ARN-VHC detectable al final del tratamiento), abandonos del tratamiento decididos por el paciente, retiradas del tratamiento por intolerancias al tratamiento, interconsultas a psiquiatría, nuevos diagnósticos realizados, nuevas prescripciones de psicofármacos, uso de darbepoetina en caso de anemia.

Para la determinación de la adherencia media al tratamiento se utilizó el registro de dispensaciones de medicación de la UPE desde la fecha de inicio del tratamiento hasta el final del tratamiento activo. Se registraron para cada paciente el número de días de tratamiento considerados, número de unidades galénicas totales dispensadas, número de unidades galénicas totales sobrantes, número de unidades galénicas totales consumidas y el número de unidades galénicas totales previstas. Para la determinación de la exposición al fármaco se aplicó la regla del 80/80/80: administradas el 80% de las dosis de interferón y de ribavirina y durante el 80% de la duración total del tratamiento¹².

Todos los datos recogidos para el presente estudio fueron anonimizados mediante un código dissociado que aseguró la preservación de la confidencialidad de los datos personales de los pacientes.

Análisis estadístico

El análisis se hizo mediante la aplicación del SPSS versión 19. Para la descripción de las variables cuantitativas

Tabla 1. Características basales de la población

Variable	Resultado
<i>Demográficas:</i>	
Edad (media $\pm$ DE)	52 $\pm$ 10
Sexo, varón (% , n)	55,3 (42)
<i>Características hepatitis C (% , n):</i>	
a) Genotipo viral:	
1	72,4 (55)
2	10,5 (8)
3	9,2 (7)
4	7,9 (6)
b) Carga viral basal	
< 600.000 UI/ml	17,1 (13)
$\geq$ 600.000 UI/ml	82,9 (63)
c) Posible origen de la infección	
UDVP	11,8 (9)
Transfusión sanguínea < 1992	28,9 (22)
<i>Comorbilidades asociadas:</i>	
DM	6,6 (5)
HTA	15,8 (12)
DLP	6,6 (5)
Alcohol	21,1 (16)
Hb basal (g/L) (media $\pm$ DE)	147 $\pm$ 13

DE: desviación estándar; UDVP: antecedente pasado de adicción a drogas por vía parenteral; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; n: número de observaciones; Hb: hemoglobina.

se usaron métodos estadísticos descriptivos, incluyendo número de valores perdidos, número de valores válidos, intervalo de valores, media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para la media. Para la descripción de las variables cualitativas se presentaron el número de valores perdidos y válidos, así como la frecuencia y el porcentaje de cada nivel de la variable. Se compararon los grupos mediante test Chi cuadrado o t de student, según aplicase. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 90 pacientes realizaron tratamiento para la hepatitis C crónica durante 2010. Se excluyeron a 14 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión. Finalmente 76 pacientes fueron incluidos en el estudio. Las características basales de la población incluida en el estudio se muestran en la tabla 1.

El 25,0% (n = 19) de los pacientes presentaban algún antecedente psiquiátrico previo al inicio del tratamiento: depresión (n = 10; 52,6%), ansiedad (n = 6; 31,6%), ansiedad-depresión (n = 1; 5,3%), abuso de tóxicos (n = 1; 5,3%) y trastorno de personalidad (n = 1; 5,3%).

El número de tests previstos fue de 329 para el HAD y el mismo para el Goldberg. La tasa de test HAD realizados fue del 84,5% (n = 278) y la de Goldberg del 83,9% (n = 276). Los tests no realizados estuvieron en relación

Tabla 2. Resultados del tratamiento antiviral según el genotipo viral

Genotipo (n)	Sin respuesta [% (n)]	Recaída	RVS	Abandonos	Intolerancias
1 (55)	32,7 (18)	16,4 (9)	41,8 (23)	1,8 (1)	7,3 (4)
2 (8)	0 (0)	37,5 (3)	50,0 (4)	0 (0)	12,5 (1)
3 (7)	28,6 (2)	14,3 (1)	57,1 (4)	0 (0)	0 (0)
4 (6)	50,0 (3)	0 (0)	33,3 (2)	0 (0)	16,7 (1)

RVS: respuesta viral sostenida; n: número de observaciones.

con abandono de tratamiento, finalización precoz de tratamiento, negación del paciente a realizar el test u olvido del profesional sanitario de realizarlo.

Para todos los pacientes, la adherencia media al tratamiento fue del 96,3% (IC 95%: 93,99-98,62). Aplicando la regla del 80/80/80, el 95% de los pacientes fueron expuestos al fármaco.

El tratamiento antiviral logró una RVS global en el 43,4% (n = 33) de los pacientes tratados. La respuesta completa, con posterior recidiva, ocurrió en el 17,1% (n = 13) de los casos. No respondieron al tratamiento un 30,3% (n = 23) de los pacientes, abandonaron un 1,3% (n = 1) y hubo retiradas por intolerancia al tratamiento en un 7,9% (n = 6) de los casos. La respuesta obtenida con el tratamiento antiviral según el genotipo del virus se especifica en la tabla 2. En cuanto al tipo de Peg-IFN utilizado, el 59,2% de los pacientes utilizaron el Peg-IFN alfa-2a y el 40,8% el alfa-2b.

Durante el periodo del estudio un total de 25 pacientes (32,9%) mostraron resultados alterados en los cuestionarios. La incidencia de los diagnósticos psiquiátricos hallados durante el tratamiento se repartió en: efecto secundario a PegIfn sin diagnóstico por psiquiatría (n = 12; 48,0%), depresión mayor (n = 7; 16,0%), ansiedad (n = 3; 12,0%), insomnio (n = 2; 8,0%) y trastorno de la personalidad (n = 1; 4,0%).

Se realizaron 15 interconsultas a psiquiatría, el 87,0% (n = 13) de las cuales acabaron con una confirmación diagnóstica psiquiátrica. En el resto de casos (n = 12, 48,0%) en los que no se requirió interconsulta a psiquiatría, las alteraciones de los cuestionarios se consideraron como efectos secundarios a interferón sin confirmación diagnóstica.

De los pacientes con alteraciones de los cuestionarios, el 48,0% (n = 12) iniciaron tratamiento con algún psicofármaco. De éstos, el 25,0% (n = 3) recibió un único psicofármaco, el 41,7% (n = 5) dos psicofármacos y el 33,3% (n = 4) restante recibió 3. Se prescribieron un total de 25 fármacos nuevos: lorazepam (n = 6; 24,0%), escitalopram (n = 6; 24,0%), mirtazapina (n = 5; 20,0%), paroxetina (n = 2; 8,0%), trazodona (n = 2; 8,0%), amitriptilina (n = 1; 4,0%), duloxetina (n = 1; 4,0%), pregabalina (n = 1; 4,0%) y zolpidem (n = 1; 4,0%).

El 62,0% de los pacientes experimentaron a lo largo del tratamiento una o más reducciones de los niveles de hemoglobina superior a 30 g/L respecto a la hemoglobina

basal. La anemia fue considerada significativa cuando la reducción de la hemoglobina era inferior a 100 g/L. En estos casos, según el protocolo, estaba permitido el uso de la darbepoetina. La anemia significativa se presentó en el 18,4% de los pacientes (n = 14) y la darbepoetina fue utilizada por el 64,0% de éstos (n = 9).

Análisis de subgrupos

La comparación de las características basales de los subgrupos sin diagnóstico psiquiátrico y con diagnóstico psiquiátrico se muestra en la tabla 3. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. El subgrupo con diagnóstico psiquiátrico presentaba mayor incidencia de antecedentes psiquiátricos respecto al grupo sin diagnóstico [60,0% (15/25) vs 7,8% (4/51), $p < 0,001$]. Se observó la misma tendencia con los test psiquiátricos basales con resultados alterados ($p < 0,001$).

El porcentaje de cada test alterado en función de la semana de tratamiento se muestra en la figura 1. En los tres test, el pico de alteración se observa a las 12 primeras semanas de tratamiento.

En el análisis de la adherencia del tratamiento considerando la presencia o ausencia de alteraciones psiquiátricas, no se obtuvo significación estadística; la adherencia media fue similar en el grupo sin diagnóstico [96,02% (IC 95%: 92,90-99,14)] y con diagnóstico respectivamente [96,87% (IC 95%: 93,81-99,93)]. El 100% de los pacientes con diagnóstico psiquiátrico fueron expuestos al fármaco según la regla 80/80/80 en comparación con el 94,0% del grupo sin diagnóstico ($p > 0,05$).

Se analizó si el factor aparición o no de alteraciones psiquiátricas podría influir en la respuesta obtenida tras el tratamiento antiviral y no se observaron diferencias entre ambos grupos ($p > 0,05$). En el análisis por cada tipo de respuesta tampoco se mostraron diferencias entre los grupos: no respuesta [26,1 (n = 12) vs 47,8 (n = 11)], recaída [21,7 (n = 10) vs 13,0 (n = 3)], RVS [52,2 (n = 24) vs 39,1 (n = 9)] ($p > 0,05$) ni tampoco en la aparición de anemia.

Discusión

Los resultados demuestran que el tratamiento con interferón pegilado más ribavirina está asociado con un aumento significativo en los síntomas psiquiátricos^{13,14}. Estos efectos adversos consistieron, en todos los casos,

Tabla 3. Características basales de los subgrupos de estudio

Variable	Sin diagnóstico psiquiátrico (n = 51) [% (n)]	Con diagnóstico psiquiátrico (n = 25) [% (n)]	Valor de p
<i>Demográficas:</i>			
Edad (media $\pm$ DE)	50,6 $\pm$ 10	53,7 $\pm$ 11	0,505
Sexo, varón (% , n)	58,8 (30)	48,0 (12)	0,373
<i>Características de la hepatitis C:</i>			
a) Genotipo viral:			0,793
1	74,5 (38)	68,0 (17)	–
2	9,8 (5)	12,0 (3)	–
3	5,9 (3)	16,0 (4)	–
4	9,8 (5)	4,0 (1)	–
b) Carga viral basal			0,408
< 600.000 UI/ml	19,6 (10)	12,0 (3)	–
$\geq$ 600.000 UI/ml	80,4 (41)	88,0 (22)	–
c) Posible origen de la infección			
ADVP	7,8 (4)	20,0 (5)	0,123
Transfusión sanguínea < 1992	31,4 (16)	24,0 (6)	0,506
<i>Comorbilidades asociadas:</i>			
DM	5,9 (3)	8,0 (2)	0,726
HTA	13,7 (7)	20,0 (5)	0,481
DLP	7,8 (4)	4,0 (1)	0,525
Alcohol	21,6 (11)	20,0 (5)	0,875
Hb basal (g/L) (media $\pm$ DE)	147 $\pm$ 13	146 $\pm$ 14	0,735
<i>Antecedentes psiquiátricos:</i>	7,8 (4)	60,0 (15)	< 0,001
a) Tipo antecedente:			0,234
Trastorno por abuso de tóxicos	0 (0)	6,7 (1)	–
Trastorno ansioso	50,0 (2)	26,7 (4)	–
Trastorno ansioso-depresivo	0 (0)	6,7 (1)	–
Trastorno depresivo	25,0 (1)	60,0 (9)	–
Trastorno de personalidad	25 (1)	0 (0)	–
<i>Tests psiquiátricos basales:</i>			
HAD A	14,6 (7)	56,0 (14)	< 0,001
HAD D	0 (0)	24,0 (6)	< 0,001
GOLDBERG	4,3 (2)	41,7 (10)	< 0,001

DE: desviación estándar; n: número de observaciones; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; Hb: hemoglobina; HAD A y D: Hospital Anxiety and Depression Scale; GOLDBERG: General Health Questionnaire.

en trastornos del estado de ánimo según la evaluación de los test HAD y Goldberg. Resulta difícil comparar estos resultados con la bibliografía publicada, debido al amplio abanico de cuestionarios de cribaje que se han utilizado.

La aparición de efectos adversos psiquiátricos durante el tratamiento no tuvo impacto en la adherencia ni en la eficacia del tratamiento antiviral. De hecho, los pacientes que desarrollaron efectos secundarios psiquiátricos lograron tasas de RVS similares a los que no los desarrollaron. Existen discrepancias en cuanto a estos resultados; estudios recientes hallaron menores tasas de respuesta en el

caso de la aparición de efectos secundarios psiquiátricos¹⁵. En cambio para otros autores estos acontecimientos se asociaron con una mejor o similar respuesta virológica¹⁶. Esta discrepancia se puede explicar por varios sesgos metodológicos como son el tamaño de la muestra, la población estudiada o las herramientas de diagnóstico psiquiátrico. Además hay que tener en cuenta que dado que el método utilizado para evaluar la adherencia se basa en el registro de las dispensaciones, posiblemente no se han identificado a todos los pacientes no adherentes perdiéndose así la oportunidad de intervenir sobre su conducta;

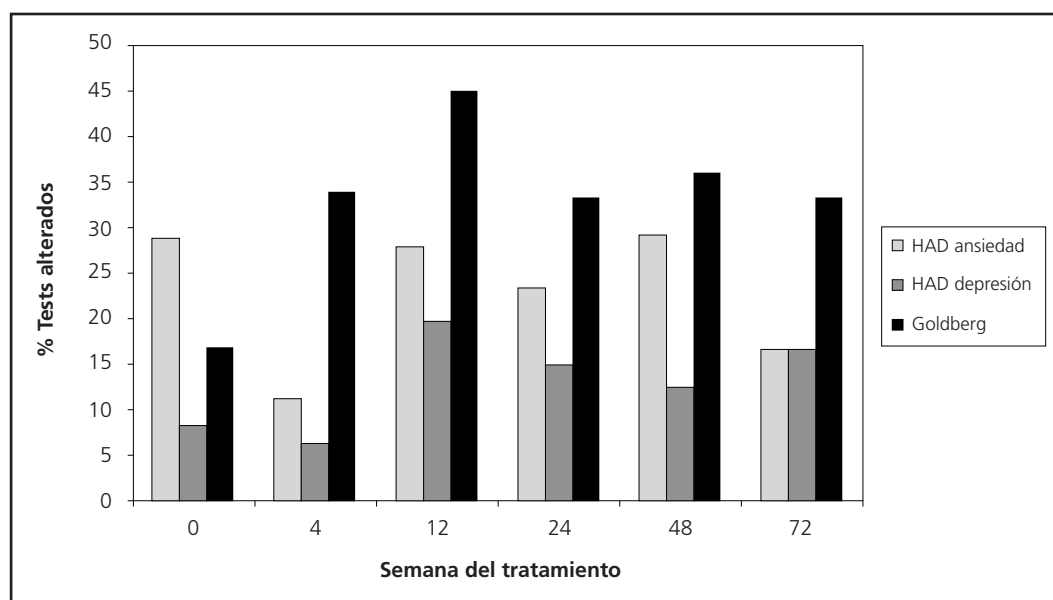


Figura 1. Evolución de los test psiquiátricos alterados.

aunque el hecho de que se citó a los pacientes a la consulta de atención farmacéutica mensualmente se pudo hacer seguimiento de aquellas conductas no adherentes.

En general, los resultados de la doble terapia inducen una RVS en aproximadamente el 45% de los pacientes con genotipo 1 y 4, y más elevada, alrededor del 80%, en los infectados con los genotipos 2 y 3. En nuestro estudio, se observaron estos resultados para los genotipos 1 y 4, aunque para los genotipos 2 y 3 fue menor, posiblemente por el pequeño tamaño muestral¹⁷.

Se han reportado algunos resultados sobre la eficacia al tratamiento antiviral aplicando el enfoque multidisciplinar. Arora et al.¹⁸ obtuvo RVS similares en ambos grupos con o sin intervención multidisciplinar, aunque los efectos adversos en el grupo intervenido fueron menores (6,9% vs 13,7%, $p = 0,02$). Guadagnino et al.¹⁹ evaluaron la viabilidad de un modelo normalizado de gestión multidisciplinar en el paciente con HCC que está participando en programas de desintoxicación a drogas de abuso. Alcanzaron tasas de RVS del 54,7%. Finalmente, Dolder et al.²⁰ examinaron el coste del tratamiento del VHC comparando el manejo del paciente mediante un equipo multidisciplinar y hepatólogos solos. El coste comparado fue de 33.318\$ en el modelo multidisciplinar respecto a los 38.082\$ del equipo único.

Se observó que tener una historia de antecedentes psiquiátricos y unos test basales alterados se asociaron significativamente con la aparición de trastornos del estado de ánimo. La existencia de factores de riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos es controvertida, algunos autores no han encontrado factores de riesgo asociados, mientras que otros han identificado el consumo de drogas y un historial previo de depresión como posibles factores de riesgo¹⁵.

En las puntuaciones obtenidas en los tests psiquiátricos, se puede observar que la tendencia en la depresión y en la salud auto percibida es que se presenta un pico

de alteración en la semana 12 que va disminuyendo progresivamente hasta la 72 quizás por la aplicación de acciones terapéuticas; por el contrario, en el caso de la ansiedad no siguen una tendencia clara observándose picos en varias semanas. Resulta importante tener en cuenta las pérdidas en cada semana, aún así los resultados no se desvían de los obtenidos en otros estudios, confirmándose que dichos efectos adversos suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento²¹.

Aunque no era objetivo de estudio evaluar la eficacia de la profilaxis o del tratamiento con antidepresivos como método para la prevención de los trastornos psiquiátricos asociados a la terapia antiviral, existen varios trabajos que sí lo han hecho. Schaefer et al.²² administraron diariamente escitalopram a 10 miligramos y se concluyó que el uso de profilaxis con dicho fármaco reducía la incidencia y la severidad de la depresión asociada al interferón pegilado; aún así existen otros trabajos que no lo han podido demostrar^{23,24} y por tanto sigue siendo una cuestión sin resolver.

La incidencia de anemia obtenida en nuestro estudio es similar a la publicada por otros autores. Se ha demostrado que los pacientes que desarrollan anemia durante el tratamiento obtienen mejores tasas de RVS independientemente del uso o no de factores estimuladores de eritropoyetina²⁵. En nuestro caso, no obtuvimos relación entre la aparición de anemia y mejores tasas de respuesta, quizás por el pequeño tamaño muestral que no nos permitió observar dichas diferencias.

El impacto de la participación del farmacéutico en el manejo clínico del paciente con hepatitis C no ha sido evaluado en nuestro trabajo aún así la estructura del equipo multidisciplinar en el seguimiento de los pacientes permitió la colaboración entre profesionales. Dentro de este equipo, los farmacéuticos fueron capaces de identificar y responder a las posibles oportunidades de mejora en el uso de medicamentos^{26,27}.

Los avances en el tratamiento de pacientes con HCC han mejorado las tasas de éxito en la última década, sin embargo, los efectos secundarios psiquiátricos representan una limitación importante en este tratamiento, sobretudo por su directa relación con la adherencia al tratamiento y la RVS. Parece que la detección temprana de dichos trastornos y el manejo multidisciplinar adecuado del paciente en tratamiento activo para la hepatitis C permiten la optimización de la adherencia y la eficacia virológica.

Aún así son necesarios nuevos análisis que afinen con la mejor herramienta para el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos en los pacientes con HCC, testar que fármacos previenen mejor su aparición y evaluar el abordaje multidisciplinario de estos pacientes, así como analizar el impacto de estos y de los nuevos efectos adversos con la incorporación de los inhibidores de la proteasa a la terapia.

Bibliografía

- Hepatitis C [Internet]. World Health Organization Media Centre (updated Junio 2011, citado 12-03-2012). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
- Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin*. 2006;127:113.
- EASL Clinical Guide Practice: Management of the hepatitis c virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011;55:245-64.
- Vergara M, Gallach M, Dalmau B, Gil M, Miquel M, Rudi N et al. Resultados del tratamiento con Interferon Pegilado y Ribavirina para la Hepatitis Crónica por virus C en la práctica clínica. Experiencia de cinco años. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:274-9.
- Quelhas R, Lopes A. Psychiatric Problems in Patients Infected with Hepatitis C Before and During Antiviral Treatment with Interferon-Alpha: A Review. *Journal of Psychiatric Practice*. 2009;15:262-81.
- Lang JP, Melin P, Ouzan D, Rotily M, Fontanges T, Marcellin P et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin therapy in patients with hepatitis C and psychiatric disorders: results of a cohort study. *Antiviral Therapy*. 2010;15:599-606.
- Spooner L. The critical need for pharmacist involvement in the management of patients with hepatitis C. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(2):151-3.
- Walters-Smith N, Marshall SM. Opportunities and considerations for pharmacist intervention in the management of the chronic hepatitis C patient. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(5):417-9.
- Mariño EL, Alvarez-Rubio L, Miro S, Modamio P, Banos F, Lastra CF et al. Pharmacist intervention in treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(2):147-50.
- Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;107(3):216-21.
- Lobo A, Pérez-Echeverría MJ, Artal J. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol Med*. 1986;16(1):135-40.
- McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1061-9.
- Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Bernard PH, De Ledinghen V et al. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1223-30.
- Martin-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(3):257-65.
- Castellví P. Depresión y ansiedad inducida por interferón pegilado y ribavirina en la hepatitis crónica C: personalidad, factores de riesgo y adherencia. Tesis doctoral. Director: Martin-Santos, R. Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de Psicología Clínica y Salud. 2009.
- Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M et al. Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology*. 2007;46:991-8.
- Lang JP, Melin P, Ouzan D, Rotily M, Fontanges T, Marcellin P et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin therapy in patients with hepatitis C and psychiatric disorders: results of a cohort study. *Antivir Ther*. 2010;15(4):599-606.
- Arora SA, Thornton K, Murata G, Deming P, Kalishman S, Dion D et al. Outcomes of treatment for hepatitis C virus infection by primary care providers. *N Engl J Med*. 2011;364:2199-207.
- Guadagnino V, Trotta MP, Montesano F, Babudieri S, Caroleo B, Armignacco O et al. Effectiveness of a multi-disciplinary standardized management model in the treatment of chronic hepatitis C in drug addicts engaged in detoxification programmes. *Addiction*. 2007;102(3):423-31.
- Dolder NM, Wilhardt MS, Morreale AP. Justifying a multidisciplinary high-intensity hepatitis C clinic by using decision analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(9):867-71.
- Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varrastet M et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int*. 2011;31(4):516-24.
- Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, Heinze L et al. Escitalopram for the prevention of peginterferon- 2a-associated depression in hepatitis C virus-infected patients without previous psychiatric disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):94-103.
- Díez-Quevedo C, Masnou H, Planas R, Castellví P, Giménez D, Morillas RM et al. Prophylactic treatment with escitalopram of pegylated interferon alfa-2a-induced depression in hepatitis C: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:522-8.
- Morasco BJ, Loftis JM, Indest DW, Ruimy S, Davison JW, Felker B et al. Prophylactic antidepressant treatment in patients with hepatitis C on antiviral therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51:401-8.
- Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, Rajender Reddy K, McCone J, Lee W et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*. 2010;139:1602-11.
- Smith JP, Dong MH, Kaunitz JD. Evaluation of a pharmacist-managed hepatitis C care clinic. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64(6):632-36.
- Smith JP. Treatment options for patients with hepatitis C: role of pharmacists in optimizing treatment response and managing adverse events. *Pharmacotherapy*. 2008;28(9):1151-61.