



## XXXVII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

### Tratamiento integral de la hepatitis C

Ricard Solà

Sección de Hepatología, Hospital del Mar, IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

#### Introducción

Hasta hace poco, el tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C (HCC) consistía en la combinación de interferón pegilado (Peg-IFN) y ribavirina (RBV), con lo que se obtenían unas tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) cercanas al 50% en los pacientes con genotipo 1 y al 80% en pacientes con genotipos 2 y 3<sup>1-3</sup>. La reciente introducción de antivirales directos, como los inhibidores de la proteasa (IP) de primera generación, boceprevir (BOC) y telaprevir (TPV), asociados a Peg-IFN y RBV, ha incrementado las tasas de RVS en los pacientes con genotipo 1 previamente no tratados hasta el 65-79%<sup>4,5</sup>. Por otra parte, el tratamiento triple ha mejorado considerablemente la respuesta en los pacientes que no habían alcanzado RVS en un tratamiento previo con Peg-IFN y RBV. De esta forma, el tratamiento con BOC o TPV consigue la RVS, respectivamente, en el 75 y el 88% de los pacientes que habían presentado una recaída al finalizar el tratamiento, en el 52 y el 61% de los que habían presentado una respuesta parcial, y en el 31 y el 33% de los que presentaron respuesta nula<sup>6,7</sup>.

Durante el tratamiento de la HCC hay diversas razones que justifican el uso de diferentes tratamientos complementarios dirigidos a aumentar la eficacia del tratamiento, evitar las disminuciones de dosis y/o la interrupción de la administración de los fármacos, la prevención y el tratamiento de las complicaciones asociadas al tratamiento, y a mejorar la tolerancia y la calidad de vida del paciente. Fi-

nalmente, la complejidad del tratamiento antiviral, su duración y la frecuente aparición de efectos secundarios potencialmente graves y que influyen siempre de forma negativa en la calidad de vida del paciente, aconsejan plantear medidas encaminadas a mantener el cumplimiento o adherencia. Ello se consigue incrementando la motivación del enfermo, realizando un correcto manejo de los efectos secundarios, y aplicando medidas de soporte que necesitan de la implicación de los hepatólogos y de diferentes profesionales como enfermeras, farmacéuticos, psicólogos, psiquiatras y otros especialistas.

Todo ello constituye, en nuestra opinión, el tratamiento integral de la HCC, cuyos aspectos más relevantes y actuales revisaremos en este artículo. Analizaremos, en primer lugar, los tratamientos complementarios y, posteriormente, la importancia del cumplimiento y las posibilidades y resultados del abordaje multidisciplinar en la atención de los pacientes con HCC que realizan tratamiento antiviral.

#### Tratamientos complementarios

Entre los tratamientos complementarios que se plantean con el fin de aumentar la eficacia de los fármacos antivirales debemos señalar los encaminados a corregir factores metabólicos que influyen negativamente en la posibilidad de alcanzar la RVS. Entre otros, como el tratamiento previo de la obesidad, destaca el tratamiento de la resistencia a la insulina. Diferentes estudios han confirmado la existencia de una mayor resistencia a la insulina en la HCC y su papel como factor predictivo negativo de respuesta al tratamiento<sup>8-10</sup>. Aunque la adición de metformina al Peg-IFN y RBV resulta segura y mejora la sensibilidad a la insulina de estos pacientes, el estudio prospectivo TRIC-1 no confirmó una mejoría estadísticamente significativa de la posibilidad

Correo electrónico: 35783m@imas.imim.es

Programa de Atención Multidisciplinar Hepatitis C: María Dolores Giménez-Romaní, María Carmen Márquez, Olatz Urbina, Juan Ramón Castaño, Diego Lázaro, Montserrat García-Retortillo, Nuria Cañete, Isabel Cirera y Jose Antonio Carrión

**Tabla 1** Efectos secundarios del tratamiento de la hepatitis C en los estudios de registro

Efecto adverso (%)	Peg-IFN + RBV <sup>1,2</sup>	Peg-IFN/ RBV + BOC <sup>4</sup>	Peg-IFN/ RBV + TPV <sup>5</sup>
<b>Hematológicos</b>			
Anemia	9-22	49	37-39
Neutropenia	18-20	23	14-17
Plaquetopenia	4	3	-
<b>Síndrome seudogripal</b>			
Fatiga/astenia	54-64	57	57-58
Fiebre	43-46	31	26-30
Cefalea	47-62	44	41-43
Escalofríos	24-48	33	13-18
Descenso peso	29	-	-
Artralgia	27-34	-	13-15
Mialgia	42-56	23	15-21
<b>Digestivos</b>			
Anorexia	21-32	25	15
Náuseas	29-43	45	40-43
Vómitos	14	-	15
Diarrea	22	23	28-32
Síntomas anorrectales	- (4)	1	8-13
Disgeusia	-	37	-
<b>Psiquiátricos</b>			
Irritabilidad/ansiedad/nerviosismo	24-35	23	9-10
Insomnio	37-40	31	32
Depresión	22-31	20	17-18
<b>Respiratorios</b>			
Disnea	26		13-14
Tos	17		17-21
<b>Dermatológicos</b>			
Alopecia	28-36	26	22-23
Prurito	22-29	21	45-50
Exantema	21-24	30	35-37
Piel seca	24		17-18
Reacción zona inyección	5-58		10-13
<b>Oftalmológicos</b>			
- (18)		22-24	
<b>Infecciones</b>			
- (38)		28-37	

BOC: boceprevir; Peg-IFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; TPV: telaprevir.

Entre paréntesis, datos de efectos secundarios en pacientes del grupo control en estudios con IP no aportados en los estudios de registro de Peg-IFN y RBV.

de RVS<sup>11</sup>. Sin embargo, la tasa de RVS fue numéricamente superior y alcanzó significación en un subgrupo de pacientes de sexo femenino que recibió tratamiento con metformina. Por ello, al iniciar el tratamiento antiviral parece razonable plantear medidas para corregir este trastorno en pacientes con importante resistencia a la insulina (HOMA-IR > 4).

En la mayoría de los casos, el tratamiento complementario en la HCC se realiza debido a la aparición de efectos secundarios del tratamiento antiviral. En la tabla 1 se rela-

cionan los efectos secundarios más comunes al tratamiento clásico con Peg-IFN y RBV, y los que han aparecido como consecuencia del tratamiento con IP.

## Trastornos hematológicos

- **Anemia.** Aparece durante el tratamiento con Peg-IFN y RBV, tiene un componente mixto, hemolítico por acción de la RBV y por supresión de la hematopoyesis secundaria al IFN<sup>12</sup>. En general aparece un descenso medio de los valores de hemoglobina (Hb)  $\geq 2$  g, que puede ser mayor en mujeres y provoca o empeora la fatiga. Además, en pacientes con cardiopatía isquémica o con enfermedades cardiovasculares constituye un grave riesgo vital. Por otra parte, como la RBV se elimina por vía renal, sus valores aumentan en la insuficiencia renal condicionando un mayor grado de anemia<sup>13</sup>.

La anemia secundaria a la RBV depende de la dosis, por lo que, hasta hace poco su manejo se ha basado de forma casi exclusiva en la reducción de ésta. La ficha técnica de la RBV recomienda disminuir la dosis a 600 mg/día a partir de 10 g/l de Hb y la suspensión del tratamiento a los 8,5 g/l. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la importancia de la dosis de RBV en la posibilidad de obtención de la respuesta<sup>14,15</sup>, por lo que parece razonable buscar medidas alternativas que nos permitan controlar la anemia sin disminuir la dosis. La administración de eritropoyetina recombinante humana (EPO) a dosis de 40.000 UI por semana corrige la anemia evitando la reducción de la dosis, mejora la calidad de vida de los pacientes y, a pesar de su elevado coste económico, su uso resulta coste-efectivo<sup>16-19</sup>. En conclusión, es importante mantener la dosis óptima de RBV para conseguir la máxima respuesta, por lo que si es preciso disminuir la dosis es recomendable hacerlo en pequeños decrementos de 200 mg. En casos en que el paciente presente síntomas de anemia, tenga riesgo cardiovascular o se haya alcanzado un nivel muy bajo de Hb (8,5 mg/dl) debe plantearse el uso de EPO.

Los IP aumentan todavía más la incidencia de anemia, la cual alcanza en los estudios de registro el 43% en los pacientes tratados con BOC<sup>4</sup> y el 37% en los tratados con TPV<sup>5</sup>, porcentajes en ambos casos significativamente mayores que los registrados en el grupo control. Sin embargo, debe señalarse que el manejo de la anemia fue diferente en dichos estudios. Mientras que en el caso del BOC se permitió la administración de EPO, alcanzando al 43% de los pacientes, en los estudios de TPV la anemia se corrige mediante reducción de dosis de RBV, utilizándose EPO en menos del 1% de los casos. Sin embargo, posteriores subanálisis de dichos estudios presentados en forma de resumen han confirmado que en ambos casos se mantenía la eficacia del tratamiento, independientemente de que se redujeran o no las dosis administradas de RBV<sup>20,21</sup>. Por ello, puede sugerirse que la anemia en los pacientes tratados con triple terapia puede corregirse mediante la disminución reglada de la dosis de RBV sin que ello comporte una disminución de la eficacia del tratamiento, reservándose la administración de EPO para casos de anemia severa en sujetos con riesgo cardio-

vascular y/o importante clínica de anemia. En cualquier caso, no se debe disminuir nunca la dosis de IP en el manejo de la anemia.

- **Neutropenia.** Secundaria a la disminución de la eritropoiesis que determina el IFN, aparece con mayor frecuencia si hay neutropenia basal ( $< 2.900$  células/ $\mu\text{l}$ ) y en cirróticos<sup>22,23</sup>. Es importante tener en cuenta que el descenso de neutrófilos es mayor durante las 24 h que siguen a la administración del IFN, estabilizándose posteriormente. A pesar de que la neutropenia fue el motivo más frecuente de disminución de la dosis de Peg-IFN en los estudios de registro, su trascendencia clínica es escasa, no comportando, en general, un mayor riesgo de infección<sup>23,24</sup>. Recientemente, diferentes evidencias han confirmado la escasa relación entre la aparición de neutropenia y el desarrollo de infecciones<sup>25,26</sup>. Se recomienda disminuir la dosis de Peg-IFN si el nivel de neutrófilos desciende a 750 células/ $\mu\text{l}$  y discontinuarlo a partir de 500 células/ $\mu\text{l}$ . Sin embargo, en estos casos pueden administrarse factores estimulantes de colonias de granulocitos a dosis de 150-300  $\mu\text{g}$  2 veces por semana, lo cual es especialmente útil en pacientes trasplantados en tratamiento antiviral<sup>27</sup>. La incidencia de neutropenia con el uso de IP no es muy superior a la registrada en el tratamiento doble, aunque en el caso del BOC las neutropenias grados 3-4 fueron más frecuentes (el 29 frente al 17%), recomendándose la disminución de dosis de Peg-IFN o su interrupción con los criterios señalados con anterioridad.
- **Trombocitopenia.** Aparece también por la acción supresora medular del IFN y determina descensos en los valores de plaquetas de un 10-50%, hecho que generalmente no tiene trascendencia clínica y no da lugar a fenómenos hemorrágicos, ni siquiera en pacientes cirróticos. Aunque la ficha técnica del Peg-IFN recomienda la disminución de dosis a partir de 80.000 células/ $\mu\text{l}$ , en la práctica clínica no se disminuyen hasta 50.000 células/ $\mu\text{l}$ . En situaciones de plaquetopenia severa de instauración brusca, en especial en pacientes con coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es recomendable descartar un posible origen autoinmune. El Eltrombopag®, un agonista de los receptores de la trombopoietina, se halla actualmente en fase de desarrollo en esta indicación. El uso de los IP no parece incrementar significativamente la incidencia de trombocitopenia.

## Trastornos dermatológicos

Los trastornos cutáneos más frecuentes asociados al tratamiento doble con Peg-IFN y RBV son el exantema y la alopecia. El exantema se ha relacionado con la dosis de RBV y puede ser localizado o generalizado, macular, papular o vesicular. Puede producir prurito, urticaria o incluso, en raras ocasiones, un exantema relacionado con la exposición solar. Son recomendables una correcta hidratación, paños fríos y el tratamiento con fármacos antihistamínicos. La alopecia es relativamente poco común (11%), aunque es bien conocida y temida por los pacientes a la hora de iniciar el tratamiento. El IFN produce fragilidad capilar pasajera, que puede acompañarse o no de caída del cabello. Es reco-

mendable que el paciente conozca su carácter reversible antes de iniciar el tratamiento, así como disminuir la manipulación y la fricción del cabello.

La administración de TPV en el tratamiento de la HCC determina la aparición de exantema en más del 55% de los pacientes. Sin embargo, afortunadamente, el exantema es leve o moderado en más del 90% de los casos afectando menos del 30% de la superficie corporal. Dicha manifestación aparece con mucha menor frecuencia con la administración de BOC (30%), prevalencia similar a la observada en los pacientes tratados con la pauta convencional en los estudios de registro (27%). El exantema asociado al tratamiento con TPV es eccematoso y produce prurito y, aunque puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, es mucho más frecuente en las primeras 4 semanas. Los estudios en fase III de TPV incluyeron un plan de manejo de dichos trastornos que consistía en su diagnóstico precoz, gradación y tratamiento coordinado con los especialistas en dermatología. El tratamiento médico recomendado del exantema asociado al TPV son los corticoides tópicos (nunca por vía sistémica) y los antihistamínicos por vía oral. La tasa de discontinuación del TPV por trastornos cutáneos en el estudio ADVANCE fue aproximadamente del 6%<sup>5</sup>. Una reacción cutánea que afecta a más del 50% de la superficie corporal y presenta alguna de las siguientes características: reacción cutánea con vesículas, ulceración superficial de membranas mucosas, desprendimiento epidérmico, lesiones localizadas típicas/atípicas o eritema, con púrpura palpable, debe considerarse como una reacción cutánea grado 3 o severa, conocida con el acrónimo SCAR (*severe cutaneous adverse reaction*). En dichos casos debe suspenderse inmediatamente el TPV y si no mejora en un corto período suspender completamente el tratamiento<sup>28</sup>. Las SCAR incluyen diferentes cuadros como la papulomatosis exantemática aguda generalizada, la reacción cutánea a un fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, el eritema multiforme mayor, la necrólisis tóxica epidérmica y el síndrome de Stevens-Johnson. En dichos casos deben suspenderse todos los fármacos, ingresar al paciente y buscar asesoramiento dermatológico inmediatamente.

## Trastornos psiquiátricos

El tratamiento con IFN se ha asociado con múltiples trastornos psiquiátricos como tristeza, anhedonia o incapacidad de sentir placer, ansiedad, irritabilidad, falta de concentración, insomnio o depresión, la cual en el caso del Peg-IFN aparece en un 20-30% de los casos y constituye la causa más común de discontinuación del tratamiento<sup>1-3</sup>. Los mecanismos por los que se desarrolla la depresión parecen estar relacionados con un descenso de la serotonina y un aumento de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ )<sup>29</sup>. Sin embargo, no puede descartarse algún tipo de acción del virus C sobre el sistema nervioso central<sup>30-33</sup>, ya que la incidencia de depresión en pacientes con virus B tratados con IFN se sitúa sólo entre el 1 y el 4%<sup>34-37</sup>. La detección de síntomas psiquiátricos puede hacerse mediante un correcto interrogatorio o con instrumentos diseñados para este fin. Resulta útil interrogar al paciente utilizando los criterios de depresión

sión DSM-IV o bien usar tests como el PHQ (Patient-Health-Questionnaire for current psychiatric disorders) o la HADS (Hospital Anxiety-Depression Scale)<sup>38-40</sup>. Si se detecta el trastorno es recomendable una visita rápida por un psiquiatra e iniciar cuanto antes tratamiento antidepresivo con inhibidores de la recaptación de serotonina, como paroxetina, fluoxetina, escitalopram o sertralina. Algunos pacientes con síntomas de ansiedad mejoran con ansiolíticos suaves, como el alprazolam a dosis de 0,25 mg 2-3 veces al día. La incidencia de trastornos psiquiátricos en los pacientes tratados con IP ha resultado similar a la registrada en los controles<sup>4-7</sup>.

## Trastornos gastrointestinales

Durante el tratamiento estándar pueden aparecer trastornos digestivos como náuseas, vómitos o diarrea que generalmente se asocian a la ingesta de RBV. En estos casos debe recomendarse la toma de la RBV coincidiendo con las comidas, variando el intervalo de dosificación aunque con igual dosis total diaria. Son aconsejables las comidas poco copiosas y frecuentes, con abundantes líquidos y tratamiento sintomático con antisecretores o antieméticos. En pacientes con anorexia intensa, en muchas ocasiones relacionada con las náuseas, debe garantizarse un aporte calórico suficiente con el fin de mantener un peso adecuado durante el tratamiento. El tratamiento con BOC produce trastornos del gusto (disgeusia) en el 37-43% de los pacientes<sup>4,6</sup>. Dicho trastorno que se describe por los pacientes como sabor metálico, terroso o amargo en la boca, es transitorio, reversible y se asocia con frecuencia a otros trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea. Excepcionalmente requiere modificaciones de dosis o discontinuación del tratamiento<sup>4,6</sup>. Por su parte, el tratamiento con TPV produce sintomatología anorrectal en un 29% de los pacientes. El mecanismo de este trastorno es desconocido, no se asocia con los trastornos cutáneos ni el prurito y podría estar en relación con la excreción fecal de los metabolitos del TPV. El trastorno es generalmente leve y no condiciona la discontinuación del tratamiento.

## Trastornos endocrinos

Durante el tratamiento con Peg-IFN y RBV, las alteraciones tiroideas, hipo e hipertiroidismo, aparecen en un 3-4% de los pacientes, por lo que es aconsejable realizar determinaciones de los valores de TSH antes y cada 3 meses durante el tratamiento. En caso de aparición de hipotiroidismo, no debe interrumpirse el tratamiento, siendo suficiente realizar tratamiento sustitutivo. Por el contrario, si el paciente desarrolla hipertiroidismo debe consultarse inmediatamente al endocrinólogo y plantear si es preciso suspender el tratamiento. En determinados pacientes, el trastorno endocrino es irreversible y persiste una vez finalizado el tratamiento<sup>41</sup>. Otros trastornos endocrinos que pueden aparecer son la diabetes mellitus y la enfermedad de Addison. Se han descrito también casos de diabetes tipo 1 que parecen deberse a fenómenos de autoinmunidad relacionados con el tratamiento con IFN.

## Trastornos generales

La fatiga es uno de los efectos secundarios más comunes en los pacientes con HCC que reciben tratamiento antiviral y, por otra parte, el síntoma más frecuente de esta enfermedad<sup>42</sup>. Su tratamiento es difícil, ya que por lo general no mejora con el descanso. Debe aconsejarse una correcta hidratación, actividades relajantes y ejercicio suave. Cuando la fatiga es muy intensa deben descartarse otras causas como anemia, trastornos tiroideos, depresión o alteraciones de la glucemia. El síndrome seudogripal (*“flu-like”*) es otro de los efectos más comunes (> 60%)<sup>43</sup>. Entre sus manifestaciones destacan fiebre, artralgias, cefalea, dolor muscular y náuseas. Debe recomendarse una abundante ingesta de agua (15-20 vasos al día), realizar ejercicio suave y, en la medida de lo posible, la colocación de compresas calientes en las zonas más sensibles y masajes. De igual forma, el tratamiento con paracetamol (500 mg/8 h) resulta útil en la mayoría de los casos. En pacientes en que predomina el dolor articular y muscular pueden recomendarse antiinflamatorios no esteroideos, como ibuprofeno (800-1.200 mg/24 h), los cuales deben evitarse en casos de enfermedad hepática avanzada. Los estudios de registro de los nuevos IP han confirmado una prevalencia similar de dichos trastornos en relación con el tratamiento estándar.

## Otros efectos secundarios

En los últimos años se ha descrito un importante número de efectos adversos infrecuentes en relación con el tratamiento de la HCC con IFN y RBV. Entre ellos pueden citarse trastornos oftalmológicos, pulmonares, cardiovasculares, renales y de otros sistemas, que en muchos casos parecen tener origen autoinmune. Creemos interesante señalar que, según un estudio reciente<sup>41</sup>, el tratamiento estándar produce una retinopatía en el 15% de los casos. Este dato, que es sorprendente, puede resultar más creíble al considerar que la mencionada retinopatía no determina, en la mayoría de los casos, trastorno alguno de la agudeza visual y, por lo tanto, es asintomático.

## Importancia del cumplimiento y abordaje multidisciplinar

Los efectos secundarios del tratamiento de la HCC con Peg-IFN y RBV y su duración pueden favorecer su incumplimiento por parte del paciente. Diferentes estudios han demostrado que entre un 20 y un 30% de los pacientes recibe una dosis total de uno o de ambos fármacos inferior al 80% de la prescrita<sup>44-47</sup>. En un trabajo reciente, los pacientes reconocieron haber olvidado alguna dosis de Peg-IFN (7%) o de RBV (21%)<sup>48</sup>. El análisis en dichos estudios del impacto de la falta de adherencia en la respuesta al tratamiento ha confirmado una disminución de entre el 5 y el 45% en la tasa de RVS, especialmente en los pacientes que abandonan el tratamiento. En una cohorte que incluye datos de 5.706 pacientes se confirma que la respuesta virológica precoz y sostenida aumenta en relación al nivel de adherencia al tratamiento<sup>49</sup>. Por otra parte, determinados estudios como

el HALT-C, que investigó la eficacia del tratamiento de mantenimiento con Peg-IFN en la prevención de complicaciones en pacientes con enfermedad hepática avanzada, pudo haber obtenido resultados negativos debido, en parte, a que más del 30% de los pacientes había discontinuado el tratamiento y sólo el 58,9% tomaba a los 3 años la dosis prescrita inicialmente<sup>50</sup>.

La introducción de los nuevos IP puede dificultar todavía más el correcto cumplimiento ya que, además de producir más efectos secundarios, aumenta el número de comprimidos ingeridos por día (6 en el caso de TPV y 12 con BOC) que deben administrarse en 3 tomas y, en el caso del TPV, acompañarse de un alimento graso. El total de unidades administradas por semana (comprimidos e inyectables) se sitúa en 78 con TPV y en 120 con BOC. Este hecho puede resultar trascendente ya que en otros ámbitos, como el tratamiento de la infección VIH con antirretrovirales, se ha confirmado una disminución de su eficacia en relación con el número de comprimidos prescritos<sup>51</sup>.

## Cumplimiento del tratamiento

El componente fundamental del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente depende, en gran parte, del grado de motivación de éste. Por su parte, la motivación del paciente depende de diferentes aspectos, entre los que destacaríamos su educación, el nivel de comunicación o “empatía” entre equipos médicos y paciente, la accesibilidad del paciente al equipo médico, y la adaptación del tratamiento y de los controles necesarios a las necesidades del paciente<sup>52</sup>. Sin embargo, no todos estos aspectos dependen exclusivamente del enfermo y del equipo médico, sino que también el hospital y/o el sistema de salud responsable de la atención del paciente juegan un papel importante. El paciente puede aportar la motivación para realizar el tratamiento, el médico y su equipo, el conocimiento “técnico” del proceso para lo que también es necesario un alto grado de motivación y, finalmente, el hospital o el sistema de salud deberá aportar los medios para que el proceso se realice con eficacia.

La educación del paciente resulta fundamental para obtener una correcta motivación y a partir de ello mejorar el cumplimiento. El paciente con HCC debe conocer en qué consiste su enfermedad, los tipos de virus C, los datos sobre prevalencia, las formas de contagio y, especialmente, la historia natural de la enfermedad con sus diferentes fases y las posibilidades de progresión a formas avanzadas de enfermedad hepática. Por otra parte, debe conocer en qué consiste el tratamiento, su dosificación, los efectos secundarios y los controles necesarios a realizar durante éste. Finalmente, es preciso que comprenda las posibilidades de curación y de qué dependen, así como la importancia del cumplimiento en la obtención de la respuesta. Para transmitir estos conocimientos, además de la comunicación oral, es muy recomendable el uso de publicaciones dirigidas a los pacientes que incluyan dichos contenidos. De igual forma es aconsejable intentar hacerlos extensivos a los familiares o personas que conviven con el paciente durante el período de tratamiento. Las asociaciones de pacientes, ya existentes en nuestro medio en el caso de la HCC (Asociación Espa-

ñola de Enfermos de Hepatitis C: [www.aehc.es](http://www.aehc.es); Associació Catalana de Malalts d’Hepatitis C: [www.asscat.org](http://www.asscat.org)), pueden también contribuir, entre otros objetivos, a la transmisión de dichos conocimientos.

La comunicación entre el equipo médico y el paciente resulta también fundamental en el mantenimiento de la motivación del enfermo durante el tratamiento. Para una correcta comunicación, el médico debe también estar motivado, y disponer de los medios y del tiempo necesarios para establecerla. Como ya se señaló, ello depende en muchos casos de la organización sanitaria y/o del propio centro hospitalario. Es muy difícil, por no decir imposible, que un correcto tratamiento de la HCC se realice en el ámbito de unas consultas externas hospitalarias convencionales, las cuales se hallan normalmente sobrecargadas imposibilitando la frecuencia de visitas necesaria y el tiempo suficiente para conseguir la comunicación precisa. Puede resultar recomendable planificar consultas monográficas en las que pueda atenderse a los pacientes mientras están en tratamiento. Ello permite también una mayor adaptación de los controles a los horarios laborales y sociales del paciente, lo cual facilita la realización del tratamiento e incrementa su motivación. Una buena estrategia consiste en la planificación de los controles analíticos y clínicos en el momento de iniciar el tratamiento confeccionando un calendario que pueda variarse en función de las necesidades. La facilidad de acceso del paciente al equipo médico durante el tratamiento le hace sentirse más seguro y permite solucionar los problemas que pueden aparecer sin que el paciente abandone o deje de tomar la medicación<sup>52</sup>. En caso de que el acceso físico sea complicado es aconsejable disponer de la posibilidad de contacto telefónico para que el paciente pueda realizar cualquier tipo de consulta en cualquier momento. Finalmente, facilitar el autocontrol del paciente sobre su medicación mediante calendarios apropiados, cuestionarios autoadministrados o cajas de medicación, mejora el cumplimiento y facilita su control por parte del equipo médico. Resulta evidente que en la práctica clínica hospitalaria habitual en nuestro medio es muy difícil poder aplicar correctamente las medidas descritas encaminadas a mejorar el cumplimiento. La sobrecarga de las consultas, el exceso de pacientes y, en muchos casos, la escasa organización impiden que el médico prescriptor pueda asumirlas individualmente y convierte en utópico parte del planteamiento realizado.

En cualquier caso, los métodos descritos son complejos y exigen un gran esfuerzo laboral, por lo que deben plantearse estrategias innovadoras. En primer lugar es aconsejable plantear un enfoque multidisciplinar que incluya otros profesionales de la salud en la atención del paciente con HCC. Entre ellos destacaríamos al personal de enfermería, los farmacéuticos hospitalarios y los psicólogos clínicos o especialistas en conducta. La inclusión de estos profesionales ha resultado muy eficaz en la mejora del cumplimiento del tratamiento en diferentes ámbitos como el manejo de los pacientes con VIH y enfermedades cardíacas o psiquiátricas. Los profesionales de enfermería, debidamente motivados y preparados, pueden intervenir muy eficazmente en la información y educación del paciente, en la planificación del tratamiento y los controles clínicos y analíticos, y en la supervisión de los posibles efectos secundarios que pueden

aparecer durante éste. Estas tareas encajan perfectamente con los criterios modernos de la profesión de enfermería y en la tendencia a la especialización. Los profesionales de farmacia hospitalaria pueden también llevar a cabo parte de las estrategias descritas para mejorar el cumplimiento. La característica de “medicación de uso hospitalario” de los fármacos utilizados en el tratamiento de la HCC, que comporta su entrega en la oficina de farmacia, facilita el contacto de dichos profesionales con el paciente. Además de tareas relacionadas con la educación del paciente en relación con el tratamiento, los farmacéuticos pueden desarrollar técnicas de control de la medicación administrada que permiten conocer con detalle las dosis recibidas por el paciente.

Por su parte, los psicólogos clínicos pueden también realizar tareas específicas encaminadas a mejorar el cumplimiento. En primer lugar, y teniendo en cuenta el elevado porcentaje de trastornos de tipo psiquiátrico que comporta el tratamiento con IFN en la HCC, dichos profesionales facilitan la detección de dichos trastornos o del riesgo de su aparición mediante cuestionarios específicos diseñados y validados para este fin, como el PHQ y la HADS. Por otra parte facilitan la conexión con los psiquiatras cuando es necesaria su colaboración. Pueden actuar activamente sobre el paciente mediante técnicas de reforzamiento psicológico. Finalmente, es muy recomendable establecer sistemas de colaboración con otros especialistas hospitalarios (psiquiatras, dermatólogos, endocrinólogos, hematólogos, etc.) que con frecuencia deben intervenir durante el tratamiento de la HCC.

## Programas de atención especializada y multidisciplinar

En otros ámbitos y especialidades hay publicaciones acerca de las experiencias de trabajo en equipos multidisciplinares en forma de programas específicos de atención especializada al paciente. Recientemente han aparecido también experiencias similares en el tratamiento de la HCC que incluyen a otros profesionales, como las enfermeras, con resultados alentadores<sup>53-55</sup>. En nuestro grupo se diseñó un programa de atención multidisciplinar (PAM) en cuyo equipo trabajan hepatólogos, enfermeras, farmacéuticos, psicólogos/psiquiatras y administrativos. El PAM incluye información estandarizada al paciente, programación abierta y flexible, evaluación psiquiátrica continuada, control activo de la medicación y manejo protocolizado de los efectos secundarios. Hemos evaluado los resultados del PAM en 447 pacientes naïve con HCC que iniciaron tratamiento desde junio de 2001 a enero de 2009<sup>56</sup>. Todos los pacientes recibieron Peg-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/semana y RBV. Trescientos pacientes se incluyeron en el PAM y 147 fueron controlados de forma convencional. Los pacientes que recibían  $\geq 80\%$  de la dosis de cada uno de los fármacos durante  $\geq 80\%$  del tiempo previsto se consideraron adherentes. El grado de adherencia fue del 93% en los incluidos en el PAM y del 78,9% en los controles ( $p < 0,0001$ ). La mayor adherencia se tradujo en una mayor probabilidad de RVS en los pacientes con genotipo 1 (el 62,6 frente al 48,1%;  $p = 0,04$ ) mientras que no aumentó significativamente en los que tenían genotipos 2/3

(el 89,1 y el 81,4%, respectivamente). Recientemente hemos efectuado un análisis de coste-utilidad del PAM mediante un modelo de Markov<sup>57</sup>, que confirmó que el PAM fue dominante (más efectivo, con menores costes) en comparación con la atención convencional. El PAM fue dominante en los pacientes con genotipos 1/4 (con un ahorro de 2.476 euros y una ganancia de 0,622 años de vida ajustados por calidad [AVAC] por paciente) y con genotipos 2/3 (con un ahorro de 1.417 euros y una ganancia de 0,208 AVAC por paciente).

En resumen, el tratamiento integral de la HCC resulta imprescindible para alcanzar los mejores resultados en el tratamiento de la HCC, hecho que puede resultar todavía más trascendente en la era del tratamiento triple debido a la mayor complejidad y efectos secundarios de los IP.

## Bibliografía

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001;358:958-65.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347:975-82.
3. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Int Med. 2004;140:346-55.
4. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotipo 1 infection. N Engl J Med. 2011;364:1195-206.
5. Jacobson IM, McHutchison J, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Rajsader Reddy K, Bzowej NH, et al. Telaprevir for treatment-naïve patients with chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2011;364:2405-16.
6. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364:1207-17.
7. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011;364:2417-28.
8. Romero-Gómez M, Viloria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. Gastroenterology. 2005;128:636-41.
9. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Riquault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. Gastroenterology. 2008;134:416-23.
10. Vanni E, Abate ML, Gentilcore E, Hickman I, Gambino R, Cassader M, et al. Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2009;50:697-706.
11. Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. Hepatology. 2009;50:1702-8.
12. Pec-Radosavljevic, Wichlas M, Homonick-Kraml M, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon. Gastroenterology. 2002;123:141-81.

13. Van Vlierbergh H, Delanghe J, De Vos M, et al. Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol.* 2001;34:911-6.
14. Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;62:699-709.
15. Reddy KJ, Schiffman ML, Morgan TR, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peg-interferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:124-9.
16. Dieterich DT, Wasserman R, Bräu N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2491-9.
17. Pockros PJ, Schiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al; PROACTIVE Study Group. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology.* 2004;40:1450-8.
18. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Schiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2004;126:1302-11.
19. Del Río RA, Post AB, Singer ME. Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology.* 2006;44:1598-606.
20. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Reddy KR, Harrison SA, et al.. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: Analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. *J Hepatol.* 2011;154: S194.
21. Sulkowski MS, Reddy R, Afdhal NH, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Poordad F, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimen in the advance and illuminate phase 3 studies. *J Hepatol.* 2011;154:S195.
22. Lebray P, Nalpas B, Vallet-Pichard A, Broissand C, Sobesky R, Serpaggi J, et al. The impact of haematopoietic growth factors on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus. *Antivir Ther.* 2005;10:769-76.
23. Heathcote EJ, Schiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med.* 2000;343:1673-80.
24. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:1273-9.
25. Roomer R, Hansen BE, Janssen HLA, De Knegt RJ. Risk Factors for infection during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010;52:1225-31.
26. Melia M, Brau N, Poordad F, Lawitz EJ, Schiffman M, McHutchison J, et al. Infections during peginterferon (PEGIFN)/ribavirin (RBV) therapy are associated with the magnitude of decline in the lymphocyte count: results of the IDEAL study. *J Hepatol.* 2011;154:S195.
27. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:118-24.
28. Cacoub P, Bourlière M, Lübbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2011. Epub ahead of print.
29. Cai W, Khaoustov V, Xie Q, et al. Interferon-alfa induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression. *J Hepatol.* 2005;42:880-7.
30. McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet.* 1987;2:1175-8.
31. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurten M, Faller H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics.* 2000;41:377-84.
32. Raison CL, Demetashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs.* 2005;19:105-23.
33. Loftis JM, Matthews AM, Hauser P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. *Drugs.* 2006;66:155-74.
34. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2001;121:101-9.
35. Lampertico P, Del Ninno E, Viganò M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology.* 2003;37:756-63.
36. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2004;351:1206-17.
37. Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al; HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:123-9.
38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Revision IV-TR. 4th ed. American Psychiatric Publishing Inc.; 2000.
39. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *JAMA.* 1999;282:1737-44.
40. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370.
41. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2003;124:1711-9.
42. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al; Multivirc group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2002;9:295-303.
43. Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2360-78.
44. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al; International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123:1061-9.
45. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonzales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
46. Raptopoulou M, Tsantoulas D, Vafiadi I, Ketikoglou I, Paraskevas E, Vassiliadis T, et al. The effect of adherence to therapy on sustained response in daily or three times a week interferon alpha-2b plus ribavirin treatment of naïve and nonresponder chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat.* 2005;12:91-5.
47. Solà R, Galeras JA, Montoliu S, Tural C, Force L, Torra S, et al. Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and

- HCV-coinfected patients is not due to lower adherence to treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:393-400.
48. Weiss JJ, Bhatti L, Dieterich DT, Edlin BR, Fishbein DA, Goetz MB, et al. Hepatitis C patients' self-reported adherence to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:289-93.
49. Di Bisceglie AM, Schiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med*. 2008;359:2429-41.
50. Lo Re V 3rd, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155:353-60.
51. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001;15:136977.
52. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
53. Flamm SL, Eshelman A, Lyons M, Levin A, Gordon S, Muir A, et al. Improved medication adherence with cognitive behavioral therapy in patients receiving pegylated interferon alpha 2b + ribavirin: Results of a prospective, randomized, controlled, multi-center trial. *Hepatology*. 2002;36 Pt 2:592.
54. Hussein M, Benner JS, Lee D, Sesti AM, Battleman DS. Evaluation of a HCV patient support program's impact on patient adherence. *Gastroenterology*. 2006;130 Suppl 2:53a.
55. Olson M, Jacobson IM. Role of the nurse practitioner in the management of patients with chronic hepatitis C. *J Am Acad Nurse Pract*. 2011;23:410-20.
56. García-Retortillo M, Cirera I, Giménez MD, Márquez C, Cañete N, Carrión JA, et al. A multi-disciplinary support program in hepatitis C treatment: Four years results. *Hepatology*. 2011;54 Suppl:811A.
57. Garcia-Retortillo M, Cirera I, Giménez MD, Márquez C, Cañete N, Carrión JA, et al. Cost-effectiveness analysis of a multidisciplinary support program in hepatitis C treatment. *Hepatology*. 2011;54 Suppl:800A.