

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**Treball de recerca del Màster Oficial “INVESTIGACIÓ CLÍNICA  
APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT”**

**Juny 2013**

**Autora: Elena González Colominas.**

**Títol: UN PROGRAMA DE ATENCIÓN MULTIDISCIPLINAR AL PACIENTE  
CON HEPATITIS CRÓNICA C MEJORA LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO  
CON PEGINTERFERON ALFA-2A Y RIBAVIRINA.**

**Directors: Dr. Ricard Solà Lamoglia.**

**Dr. José A. Carrión Rodríguez.**

## ÍNDICE:

1.-RESUMEN-----	3
2.-INTRODUCCIÓN-----	4
3.-OBJETIVO-----	12
4.-MÉTODOS-----	13
5.-RESULTADOS-----	20
6.-DISCUSIÓN-----	24
7.-BIBLIOGRAFÍA-----	29
8.-Tabla 1-----	33
9.-Tabla 2-----	34
10.-Tabla 3-----	35
11.-Tabla 4-----	36
12.-Figura 1A y 1B-----	37
13.-Figura 2-----	38

## UN PROGRAMA DE ATENCIÓN MULTIDISCIPLINAR AL PACIENTE CON HEPATITIS CRÓNICA C MEJORA LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON PEGINTERFERON ALFA-2A Y RIBAVIRINA.

### RESUMEN

La adherencia al tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C (HCC) es una variable importante en la obtención de la respuesta viral sostenida (RVS). El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto de un programa de atención multidisciplinar en la adherencia y eficacia del tratamiento de la hepatitis C.

Métodos: Se incluyeron 447 pacientes tratados con peginterferón- $\alpha$ -2a y ribavirina y se clasificaron en tres grupos: grupo control (2003-2004, n=147), grupo PAM (2005-2006, n=131) y grupo Validación-PAM (2007-2009, n=169). El PAM incluyó a dos hepatólogos, dos enfermeras, un farmacéutico, un psicólogo, un auxiliar administrativo y un psiquiatra. Resultados: La adherencia y los porcentajes de RVS fueron superiores en los pacientes incluidos en los grupos PAM (94.6% y 77.1%) y Validación-PAM (91.7% y 74.6%) en comparación con el grupo control (78.9% y 61.9%) ( $p < 0.05$  para todos los casos). La RVS fue superior en los genotipos 1 y 4 atendidos por el PAM frente a los incluidos en el grupo control (66.7% vs. 48.9%,  $p = 0.02$ ) en comparación con los genotipos 2 y 3 (87.7% vs. 81.4%,  $p = \text{NS}$ ). El PAM fue el principal factor predictivo independiente de obtención de RVS. El porcentaje de adherencia en los pacientes con desórdenes psiquiátricos previos fue mayor en los grupos monitorizados por el PAM (n=96, 90,5%) comparado con el grupo control (n=28, 75,7%) ( $p = 0.02$ ). Conclusión: El PAM mejora la adherencia y eficacia del tratamiento antiviral para la HCC.

## **INTRODUCCIÓN**

### Hepatitis Crónica por el VHC

Se estima que, en todo el mundo, puede haber unos 130-210 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). En España la prevalencia se calcula entre 1,6 y 2,6%, siendo el genotipo 1 el más frecuente con más del 70% de los casos[1].

La infección crónica por el VHC es una causa bien establecida de enfermedad hepática, incluyendo cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular [2]. Además, se ha observado una mayor mortalidad tanto de causa hepática como extrahepática en pacientes con ARN-VHC detectable en comparación con aquellos pacientes con anticuerpos frente al VHC pero con ARN-VHC indetectable [3].

El objetivo del tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C (HCC) es la obtención de la respuesta viral sostenida (RVS) definida como la persistencia de carga viral indetectable 24 semanas después de la finalización del tratamiento. La obtención de la RVS se asocia a una mejora de la fibrosis y de la actividad necroinflamatoria del hígado, a una disminución de la probabilidad de desarrollar un hepatocarcinoma y a una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud [4].

Hasta el año 2011, la asociación de peg-interferón (PEG-IFN) y ribavirina (RBV) ha constituido el tratamiento de elección para todos los pacientes con HCC [5]. En pacientes con infección por el VHC genotipo 1 se han alcanzado tasas de RVS de hasta un 52% tras el tratamiento combinado con PEG-IFN $\alpha$ -2a y RBV durante 48 semanas [6]. En pacientes con genotipos 2 y 3, la

utilización de dosis más bajas de RBV durante periodos más cortos de tiempo (24 semanas) ha permitido la obtención de la RVS en aproximadamente el 70% de los casos [7].

Entre las variables implicadas en la obtención de la RVS se encuentran tanto variables asociadas al virus como al paciente. Entre estas variables asociadas a la RVS destacan el genotipo del VHC, la carga viral al inicio del tratamiento, la presencia de fibrosis hepática avanzada, la edad, el género masculino, el peso, el genotipo de la IL28B del paciente, la raza y la adherencia al tratamiento antiviral [8-11]. Entre todas estas variables, la adherencia al tratamiento es la única variable modificable, por lo que puede ser optimizada para favorecer la respuesta al tratamiento.

#### Adherencia terapéutica y adherencia en el tratamiento de la hepatitis crónica C.

La adherencia al tratamiento combinado para la HCC es una variable importante en la obtención de la RVS, especialmente en pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC [12, 13].

La adherencia o el cumplimiento terapéutico se define generalmente como la medida en la cual los pacientes toman los medicamentos tal y como son prescritos por los profesionales de la salud. La adherencia al tratamiento de un paciente se suele informar como el porcentaje de la dosis prescrita por el médico que el paciente ha tomado durante un período determinado de tiempo [14]. En el caso del VHC, la adherencia también incluye la capacidad de los pacientes de tolerar y mantener las dosis completa del tratamiento así como el seguimiento estricto de las visitas y los controles analíticos. A diferencia del tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el tratamiento de la

HCC, las reducciones de dosis indicadas por el médico también resultan en una disminución de la adherencia aunque el paciente cumpla perfectamente con el régimen indicado por sus profesionales de la salud.

La citopenia provocada, sobre todo por la RBV, puede conducir a la necesidad de disminuir la dosis o a la discontinuación del tratamiento. La reducción en las dosis de PEG-IFN y de RBV puede ser eficaz en el manejo de estos efectos adversos. No obstante, se ha descrito que la utilización de dosis bajas (inferiores al 80% de la dosis inicial), sobre todo de RBV, puede provocar el fracaso del tratamiento [12, 15].

Además, existe escasa información acerca del impacto que puede tener la “omisión por descuido de toma” sobre la obtención de la RVS. Entre las razones de falta de adherencia relacionadas con el paciente están la omisión por descuido de tomas, la decisión voluntaria de omitir la dosis, la falta de información, los factores emocionales y la falta de comunicación médico-paciente que puede conducir a una falta de comprensión o infravaloración de los beneficios del tratamiento [14].

En el tratamiento de la HCC se considera una adherencia óptima la administración de al menos el 80% de la dosis requerida durante por lo menos el 80% del tiempo necesario de tratamiento (regla del “80/80/80”) [15].

Éste punto de corte de adherencia ha sido previamente adoptado en la evaluación de la adherencia a otros tratamientos como el de la infección por el VIH, de la hipertensión o el tratamiento con citostáticos orales [16].

Así, en un estudio llevado a cabo por McHutchison y col. se analizó retrospectivamente, a partir de datos publicados en 3 ensayos clínicos, el efecto de las reducciones de dosis en la obtención de la RVS en pacientes

tratados con interferón alfa-2b o PEG-IFN $\alpha$ -2b más RBV. Los pacientes que habían recibido <80% de uno o ambos fármacos durante <80% del tiempo asignado de tratamiento obtuvieron un porcentaje de RVS muy inferior al de aquellos pacientes cuya duración de tratamiento fue  $\geq$ 80%. En pacientes con <80/80/80% la RVS fue de tan solo el 18% (39/218) para IFN $\alpha$ -2b más RBV y 25% (22/88) con con PEG-IFN $\alpha$ -2b más RBV. Para el análisis posterior se excluyeron aquellos pacientes cuya duración del tratamiento no alcanzó el 80% del tiempo asignado para no sobreestimar el efecto de la adherencia sobre la eficacia del tratamiento. En aquellos pacientes adherentes (que habían recibido  $\geq$ 80% de las dosis de interferón y RBV) se incrementó el porcentaje de RVS de un 44% a un 52% en los pacientes tratados con IFN $\alpha$ -2b más RBV y de un 61% a un 72% en aquellos tratados con PEG-IFN $\alpha$ -2b más RBV. Al analizar por genotipos se observó que estas diferencias no eran significativas en el caso de los pacientes con genotipos 2 y 3. [15].

#### Métodos de evaluación de la adherencia.

No existe ningún método considerado como de referencia o "Gold standard" a la hora de evaluar la adherencia a un tratamiento. El "tratamiento directamente observado" (observar cómo el enfermo ingiere la medicación) utilizado en ocasiones en el tratamiento de la tuberculosis, podría considerarse como la forma más precisa de medir la adherencia, aunque su aplicación en el tratamiento del VHC no es factible [14]. A pesar de ello, se ha utilizado en algunos pacientes en tratamiento de deshabituación a opiáceos con metadona [17]. La utilización de dispositivos electrónicos situados en los contenedores de medicación que registran cada apertura por parte del paciente, denominados

MEMS caps (Medication Event Management System, Aardex, Zug, Suiza), también pueden ofrecer información precisa, pero su elevado coste ha limitado su utilización prácticamente al ámbito de la investigación.

Así, en la práctica clínica, la adherencia referida por el paciente, los registros de dispensación y recuento de fármacos por parte de los servicios de farmacia y la cumplimentación de diarios de medicación por parte de los pacientes han sido algunos de los métodos más empleados.

La adherencia reportada por el paciente, mediante una entrevista o con la utilización de cuestionarios, es uno de los métodos más utilizados debido a su simplicidad y bajo coste. La validez de este método ha sido evaluada en un ensayo clínico llevado a cabo por Smith y col. [18] en el que se utilizó como comparador la adherencia determinada mediante dispositivos electrónicos. Se encontró una buena concordancia entre ambas medidas. Así, los valores de la adherencia reportada en un 82% de los pacientes en el caso de la RBV y en un 93% en el caso de PEG-IFN se correspondieron con los valores registrados mediante los dispositivos electrónicos. Sin embargo, se observó una tendencia a la sobreestimación de la adherencia que aumentaba al avanzar el tratamiento. Asimismo, esta sobreestimación se ha observado también en estudios llevados a cabo en pacientes en tratamiento para la infección por el VIH [19, 20].

#### Efectos adversos y adherencia.

La elevada probabilidad de aparición de efectos adversos a nivel neuropsiquiátrico y hematológico con la combinación PEG-IFN y RBV requiere una monitorización y manejo estrictos. La aparición de efectos adversos producidos por el tratamiento antiviral, además de ser perjudicial para el

paciente, puede obligar a la reducción de la dosis tanto de PEG-IFN como de RBV y por tanto una disminución de la adherencia al tratamiento.

El tratamiento combinado puede producir complicaciones hematológicas como neutropenia, trombocitopenia y anemia en más de un 30% de los pacientes [7, 9, 21, 22]. Las recomendaciones actuales para manejar estos efectos hematológicos consisten en la reducción de dosis o suspensión de la RBV, el interferón o ambos [5]. Por lo tanto, la intención de evitar la reducción de las dosis ha estimulado la utilización fuera de indicación (“off label”) de factores de crecimiento hematopoyético y, en particular, eritropoyetina recombinante [23]. Así, estudios que han investigado la utilización de estos factores de crecimiento en pacientes en el tratamiento de la HCC, han sugerido un beneficio significativo de esta intervención en la mejora de la anemia, la calidad de vida, el mantenimiento de las dosis completas y en consecuencia un incremento de la RVS. [24-26]

Numerosos estudios han descrito la posible relación entre el tratamiento con interferón y la aparición de síntomas psiquiátricos, sobre todo depresión [27, 28]. Además, el abuso de sustancias y las comorbilidades psiquiátricas son frecuentes en los pacientes con HCC y se han llegado a producir casos de ideación suicida durante el tratamiento e incluso tras la finalización del mismo. Por ello, puede ser necesaria la discontinuación del tratamiento antiviral o la utilización de psicofármacos [29].

#### Programas de atención multidisciplinar (PAM).

En el tratamiento de la infección por el VIH, el modelo de atención multidisciplinar se ha establecido como el estándar de atención a los pacientes.

Este modelo ha evolucionado a partir de las necesidades y características de los pacientes con VIH y ha demostrado que el abordaje multidisciplinar e individualizado es la mejor estrategia de intervención en la mejora de la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes [30].

La HCC es una enfermedad que afecta a pacientes con múltiples comorbilidades y su manejo puede ser comparable al de otras enfermedades crónicas como la infección por el VIH, la insuficiencia cardíaca y la diabetes [31]. El manejo de las dolencias crónicas se basa cada vez más en el manejo en equipo, integrando diferentes servicios, con el fin de abordar problemas de salud relacionados entre sí y maximizar de este modo la adherencia y la optimización de los resultados obtenidos.

En los últimos años se han llevado a cabo estudios en un número reducido de pacientes con HCC en los que se ha demostrado que intervenciones específicas pueden mejorar la adherencia y la eficacia del tratamiento antiviral en poblaciones especiales como son los pacientes con dependencia al alcohol u otras drogas de abuso [32, 33]. Así, el estudio de Le Lan y col. en 73 pacientes con dependencia activa al alcohol o con abstinencia durante un periodo inferior a 6 meses que recibían tratamiento con RBV e interferón pegilado, tuvo como objetivo comparar la RVS mediante el seguimiento de los pacientes por un equipo multidisciplinar especializado en adicciones frente a un grupo control. Los resultados obtenidos en el grupo de estudio fueron similares a los del grupo control (48% vs 49%) [32].

Sin embargo, Curcio y col, han demostrado que la cooperación entre diferentes especialistas “Toguetheer to take care” (TTC), puede tener un efecto sinérgico en la curación de pacientes con un manejo terapéutico complicado. Así, se

comparó la RVS obtenida en un grupo de 16 pacientes adictos a drogas por vía parenteral monitorizados por un equipo formado por hepatólogos, psiquiatras, psicólogos y enfermeras frente a la obtenida en un grupo control de 32 pacientes tratados con una atención convencional (razón 2:1). La mejora obtenida en la adherencia al tratamiento en el grupo monitorizado por el equipo TTC condujo a una RVS del 68,7% frente al 45% en el grupo control [33].

Además, en los últimos años se han publicado estudios en los que se han evaluado modelos de atención para reducir la aparición de efectos adversos psiquiátricos durante el tratamiento y aumentar el número de pacientes con problemas psiquiátricos preexistentes que inician tratamiento [27, 34].

Así, Knott y col. desarrollaron un modelo de atención especial a pacientes con HCC orientado a la detección de problemas psiquiátricos como la depresión, la adicción a alcohol u otras drogas [27]. El estudio incluyó 184 pacientes y la variable principal fue el porcentaje de pacientes que iniciaba tratamiento antiviral. El modelo integrado de atención consistía en el despistaje de problemas psiquiátricos, la detección del abuso de sustancias (mediante la cumplimentación de tres cuestionarios y la prueba de detección de drogas en orina) y la derivación de los pacientes a una enfermera especialista en salud mental. Dichas medidas consiguieron un porcentaje de inicio de tratamiento y adherencia en pacientes de alto riesgo superior al esperado. Un grado de fibrosis significativo ( $F \geq 2$ ) y el haber sido derivado a la enfermera del equipo fueron los únicos factores predictivos independientes de iniciar tratamiento antiviral en el análisis multivariado [27].

Neri y col. evaluaron la efectividad de la intervención de un equipo multidisciplinar integrado por hepatólogos, psiquiatras y psicólogos en la

prevención de efectos adversos psiquiátricos y en la adherencia al tratamiento en comparación con la estrategia habitual en pacientes tratados con peginterferon-alfa y RBV con HCC por el genotipo 1. Se excluyeron pacientes con antecedente de consumo de drogas o con problemas psiquiátricos previos. Se incluyeron 211 sujetos y se aleatorizaron a recibir tratamiento asociado a monitorización psiquiátrica mensual (grupo A, n= 106) o a recibir el seguimiento habitual (Grupo B, n= 105). La RVS se alcanzó en el 47.3% y 45.6% ( $p>0.05$ ) de pacientes de los grupo A y B respectivamente. A pesar de que las diferencias de RVS no fueron estadísticamente significativas un 4,7% de los pacientes incluidos en el grupo de estudio (grupo A) tuvieron efectos adversos psiquiátricos graves en comparación con un 16,1% de los pacientes del grupo B ( $p< 0.05$ ) [34].

## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto de un programa de atención multidisciplinar (PAM) en la adherencia y eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica C.

## **MÉTODOS**

### **Selección de pacientes**

Desde enero del 2003 a enero del 2009, se identificaron 780 pacientes con edades comprendidas entre 18 y 65 años y hepatitis crónica compensada por el VHC candidatos a recibir tratamiento antiviral con PEG-IFN $\alpha$ -2a y RBV en la Unidad de Hepatología de nuestro hospital.

La infección crónica por el VHC se demostró por la presencia de anticuerpos anti-VHC y la existencia de carga viral cuantificable mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (COBAS Amplicor HCV Monitor Test, version 2.0; Roche Diagnostics, Branchburg, NJ; límite de cuantificación 600 UI/mL).

Los criterios de exclusión del estudio fueron: haber recibido tratamiento antiviral para el VHC con anterioridad (n=148), estar infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis B (VHB) (n=167), así como la inclusión en otros protocolos (n=18).

Por lo que se incluyó un total de 447 pacientes naive con edades comprendidas entre 18 y 65 años que recibieron PEG-IFN $\alpha$ -2a y RBV.

### **Variables clínicas y tratamiento antiviral**

Se registraron las características basales de los pacientes (edad, sexo, y variables bioquímicas), del VHC (genotipo y carga viral), del tratamiento antiviral (las dosis de PEG-IFN $\alpha$ -2a y RBV) así como su seguimiento de forma prospectiva a partir de la historia clínica y electrónica de los pacientes.

Se programaron analíticas de control al inicio (basales) y en las semanas 4, 8, 12, 24 y 48 para los pacientes con genotipos 1 y 4. Se realizó determinación

del genotipo de la IL-28B (rs12979860) de forma retrospectiva en 358 (80.8%) pacientes. En 406 (90.8%) pacientes se pudo obtener una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento antiviral.

Las biopsias hepáticas (n=406) se realizaron de forma percutánea con una aguja Tru-Cut de 14 gauge. El estadiaje de la fibrosis hepática fue realizado por un único patólogo, ciego para los datos clínicos, de acuerdo a la escala METAVIR, que clasifica el grado de fibrosis en ausente (F0), mínima (F1), fibrosis periportal (F2), fibrosis en puente (F3) y cirrosis (F4).

El tratamiento antiviral utilizado fue la combinación de PEG-IFN $\alpha$ -2a (Pegasys; Roche) 180  $\mu$ g/ semana por vía subcutánea en combinación con RBV (Copegus 200mg comprimidos; Roche) por vía oral con dosis dependiendo del genotipo del VHC y del peso del paciente, de acuerdo a la ficha técnica [35]. Los pacientes con infección por el VHC genotipo 1 o 4 recibieron una dosis de RBV de 1000 mg diarios (<75kg) y 1200 mg ( $\geq$  75 kg) durante 48 semanas. Los pacientes con infección por genotipos 2 o 3 recibieron dosis fijas diarias de 800 mg durante 24 semanas.

El ARN-VHC se determinó mediante PCR cuantitativa (COBAS Amplicor HCV Monitor, versión 2.0; límite de cuantificación de 600 UI/mL) en la analítica basal y en las semanas 12, 24, 48 y 72 y mediante test cualitativo (COBAS Amplicor HCV Test, versión 2.0; límite de detección, 50 UI/mL) en el control basal y en la semana 12. La determinación de carga viral indetectable del VHC 24 semanas después de la finalización del tratamiento antiviral se consideró RVS.

El tratamiento se discontinuó en todos aquellos pacientes sin respuesta virológica, definida como ARN-VHC detectable en la semana 24 de tratamiento o una disminución de la carga viral desde el inicio menor de 2 log<sub>10</sub> en semana

12. Éstos pacientes fueron considerados como No Respondedores (NR).

### **Grupo Control y Programa de Atención Multidisciplinar (PAM).**

En el año 2003, los pacientes del Grupo Control fueron tratados de acuerdo a las recomendaciones establecidas en las Fichas Técnicas PEG-IFN $\alpha$ -2a y RBV. A partir del 2004 los pacientes se trataron siguiendo las guías clínicas vigentes [36]. Los pacientes incluidos en este grupo fueron atendidos por dos hepatólogos y una enfermera (10 horas/semana). Las visitas para evaluar los resultados analíticos y los efectos adversos del tratamiento se realizaron en la visita basal y en las semanas 4, 12, 24 (genotipos 2 y 3) y 48 (genotipos 1 y 4) durante el tratamiento y 24 semanas después de la finalización del mismo.

La dosis de RBV se ajustó de acuerdo a los niveles de hemoglobina (Hb). En aquellos casos en los que los valores de Hb disminuyeron por debajo de 10mg/dL, la dosis de RBV se ajustó a 800mg/día. La RBV se discontinuó en aquellos pacientes en los que la Hb disminuyó por debajo de 8,5mg/dL. Las dosis de PEG-IFN también se modificaron de acuerdo al recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y de plaquetas. En aquellos pacientes con RAN inferior a 750 células/mm<sup>3</sup> o plaquetas por debajo de 50.000 células/mm<sup>3</sup> la dosis de pegIFN se disminuyó a 90 $\mu$ g semanales. El pegIFN se suspendió en todos aquellos pacientes con RAN inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> o plaquetas por debajo de 30.000 células/mm<sup>3</sup>.

En los pacientes con Hb por debajo de 10mg/dL o aquellos que habían sufrido una disminución de más de 2g/dL desde el valor basal y anemia sintomática o riesgo cardiovascular se consideró el uso de eritropoyetina. La utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-FSC) se consideró en

aquellos pacientes con RAN de menos de 500 células/ mm<sup>3</sup>.

Con el fin de mejorar la adherencia y la eficacia del tratamiento antiviral se creó un programa de atención multidisciplinar (PAM) basado en las experiencias previamente publicadas en pacientes con infección por el VIH [37]. El PAM incluyó: dos hepatólogos (40 horas/semana), dos enfermeras (40 horas /semana), un farmacéutico (20h /semana), un psicólogo (20 horas/ semana), un auxiliar administrativo (20 horas/semana) y un psiquiatra en caso necesario. Enfermeras y hepatólogos proporcionaban información completa y estandarizada sobre la hepatitis C crónica (epidemiología, historia natural, diagnóstico y seguimiento) y el tratamiento antiviral (tipo de fármacos, dosis, administración y efectos adversos) a cada paciente. El farmacéutico reforzaba las instrucciones de administración de la medicación y promovía la adherencia al tratamiento. Todos los pacientes completaban un cuestionario enfocado a confirmar la comprensión correcta de la información recibida.

Los pacientes eran atendidos por los diferentes miembros del equipo multidisciplinar en la visita basal y en las semanas 2, 4, 12, 24 y 48 durante el tratamiento y a las 24 semanas de la finalización del mismo. Además, se seguía una programación abierta y flexible añadida a las visitas establecidas durante el tratamiento.

Para la detección y cuantificación de trastornos psiquiátricos, los pacientes completaron el cuestionario PHQ (PatientsHealthQuestionnaire) [38] y HADS (Hospital AnxietyandDepressionScale) [39] en la visita basal y en las semanas 4, 12 y 24 de tratamiento. Cuando el cuestionario PHQ detectaba algún trastorno psiquiátrico significativo, se programaba una visita con el psiquiatra

del equipo.

Las modificaciones de dosis tanto de PEG-IFN $\alpha$ -2a como de RBV se realizaron de forma escalonada. En los pacientes con Hb<10mg/dL así como en aquellos con anemia sintomática, eventos cardiovasculares y en pacientes con riesgo cardiovascular o anemia sintomática y una disminución >2mg/dL desde el valor basal, la dosis de RBV se disminuyó en escalones de 200mg/día.

Cuando la dosis de RBV se redujo por debajo del 80% de la dosis inicialmente prescrita y cuando los pacientes desarrollaban anemia sintomática o valores de Hb inferiores a 10mg/dL se consideró la administración de epoetina alfa (Eprex; Janssen) a dosis de 40.000UI/ semana.

La dosis de PEG-IFN $\alpha$ -2a se disminuyó gradualmente en escalones de 45  $\mu$ g/ semana en aquellos pacientes con neutropenia severa (RAN < 500 células/ mm<sup>3</sup>) o trombocitopenia severa (recuento de plaquetas <30.000 células/ mm<sup>3</sup>).

En los pacientes con neutropenia severa y/o cirrosis se consideró la administración de filgrastim (Neupogen; Amgen) a dosis de 300  $\mu$ g/ semana.

Si el efecto adverso mejoraba o se resolvía, las dosis iniciales de fármaco se restauraban de nuevo. La adherencia al tratamiento antiviral fue evaluada por el farmacéutico como porcentaje utilizando un cuestionario relativo al número de comprimidos de RBV y de inyecciones de PEG-IFN administradas.

Los miembros del equipo multidisciplinar se reunieron semanalmente para evaluar el grado de motivación y adherencia al tratamiento de los pacientes.

### ***Diseño y Objetivo final del estudio***

Se realizó un estudio no randomizado controlado para evaluar la eficacia de un PAM de soporte al tratamiento antiviral en pacientes con HCC. El estudio se

planteó como un análisis longitudinal utilizando como grupo control pacientes históricos tratados inmediatamente antes de la implementación del programa de atención multidisciplinar. Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo al tipo de seguimiento durante el tratamiento:

- El Grupo Control incluyó pacientes tratados entre 2003 y 2004 con seguimiento convencional.

- El grupo PAM incluyó pacientes incluidos entre 2005 y 2006 en el Programa de Atención Multidisciplinar.

- El grupo Validación-PAM incluyó pacientes atendidos entre 2007 y 2009 para validar el programa de atención multidisciplinar.

El objetivo principal de eficacia fue evaluar el grado de adherencia al tratamiento antiviral entre los diferentes grupos (grupo PAM vs. grupo Control y grupo Validación-PAM vs. grupo Control). El farmacéutico reforzó las instrucciones de administración de la medicación, registró las dosis administradas en una base de datos electrónica y promovió la adherencia mediante un cuestionario. Aquellos pacientes que recibieron menos del 80% de la dosis total de cada fármaco durante menos del 80% del tiempo de duración del tratamiento fueron clasificados como pacientes No Adherentes. La discontinuación del tratamiento en pacientes No Respondedores (NR) no se consideró como abandono del estudio. La No Adherencia se clasificó de acuerdo a las diferentes causas: decisión del paciente, efectos adversos o causa no relacionada con el tratamiento antiviral. Aquellos pacientes que no asistieron a los controles (sin RNA-VHC) se consideraron No Adherentes por decisión del paciente.

Como objetivo de eficacia secundario se consideró la obtención de la RVS.

### ***Análisis estadístico***

El tamaño muestral se calculó considerando una adherencia al tratamiento antiviral de entre el 79% y el 91% de acuerdo a datos previamente publicados [28]. Para encontrar diferencias significativas en un test exacto de Fisher's bilateral, considerando un riesgo alfa de 0.05, un riesgo beta de 0.2 y un porcentaje de pérdidas del 5%, se consideró necesaria la inclusión de 141 sujetos en cada grupo (control y PAM / Validación-PAM). Las variables cuantitativas se expresaron como media y error estándar (SE). Las diferencias entre variables cuantitativas se analizaron mediante pruebas paramétricas (t de Student) y no paramétricas (Mann–Whitney). Para las variables categóricas, las diferencias entre grupos se calcularon mediante el test exacto de Fisher.

Se incluyeron aquellas variables con influencia en el resultado del análisis univariado ( $p < 0.1$ ) en el análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística paso a paso hacia delante para determinar los predictivos independientes de RVS. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  menor de 0,05.

El cálculo del tamaño muestral se realizó mediante el programa estadístico MedCalc v9.6.2.0 (MedCalc Software bvba, Belgium) y el resto de análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS (versión 19.0; SPSS Inc, Chicago, IL).

## **RERSULTADOS**

### ***Pacientes y características basales.***

Entre enero de 2002 y enero de 2009, 780 pacientes se sometieron a tratamiento para la HCC en la Unidad de Hepatología del hospital. De éstos, se excluyeron 333 (42.7%) pacientes por diferentes motivos: tratamiento antiviral previo (n=42), coinfección por VIH (n=142) o VHB (n=10), ingesta de alcohol > 50 gr/d (n=93), contraindicaciones médicas para PEG-IFN y RBV (n=6), HCC (n=3), supervivencia inferior a 12 meses (n=3), pérdida de seguimiento (n=27), y pacientes incluidos en otros protocolos de estudio (n=7).

De este modo, se incluyeron 447 pacientes que recibieron PEG-IFN alfa-2a y RBV.

Las características basales de los pacientes incluidos en los grupos PAM, validación-PAM y control están descritas en la Tabla 1.

No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en relación a sus características demográficas, genotipo del VHC, genotipo CC de la IL-28B o índice de fibrosis hepática. Sin embargo, los pacientes incluidos en el grupo control presentaban un menor peso, menor carga viral (ARN-VHC) y valores más elevados de alaninaaminotransferasas (ALT). No se encontraron diferencias en la prevalencia del genotipo CC en los pacientes que disponían del resultado de la determinación del genotipo de la IL-28B (rs12979860).

De entre los pacientes con genotipo 1, el grupo PAM incluyó una mayor proporción de pacientes con peso > 75kg (48.9%) y con cargas virales elevadas (ARN-VHC > 800x10<sup>3</sup> IU / mL) (75.5%) en comparación con el grupo control (33.89%, p= 0.03 and 58.4%, p=0.009, respectivamente).

### ***Eficacia del PAM: Adherencia y RVS del tratamiento antiviral.***

La adherencia al tratamiento antiviral fue significativamente mayor en los pacientes incluidos, tanto en el grupo PAM (94.7%) como el Validación-PAM (91.7%) en comparación con el grupo control (78.9%) ( $p < 0.001$  para ambos). (Tabla 2).

No se encontraron diferencias en las adherencias del grupo PAM y validación-PAM. El porcentaje de pacientes con dosis de PEG-IFN y RBV  $> 80\%$  fue significativamente mayor en los grupos PAM (94.7% y 94.7%) y validación-PAM (91.8% y 92.9%) en comparación con el control (82.3% y 83%) ( $p < 0.01$  en todos los casos).

Un total de 52 pacientes presentaron una adherencia a uno o ambos fármacos menor al 80% debida al abandono del tratamiento y a reducciones de dosis (33 y 19 pacientes, respectivamente). Las principales causas que motivaron la reducción de dosis fueron los efectos adversos hematológicos (anemia,  $n=15$  o trombocitopenia,  $n=7$ ) y los efectos adversos psiquiátricos ( $n=6$ ). En el subgrupo de pacientes con genotipo 1, la adherencia fue significativamente superior en los grupos PAM (93,1%) y Validación-PAM (90,1%) en comparación con el grupo control (67,5%) ( $p < 0.001$  para ambos).

Los porcentajes de pacientes con Respuesta al final del tratamiento (RFT) y RVS fueron mayores en el grupo PAM (89.3% y 77.1%) y Validación-PAM (88.2% y 74.6%) en comparación con el grupo control (79.6% y 61.9%) ( $p < 0.05$  en todos los casos). (Figuras 1A y 1B). Entre los pacientes con genotipo 1 los resultados fueron similares. Sin embargo, en los pacientes con genotipos 2 y 3, éstas diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Se realizó un análisis multivariado con el fin de identificar los factores

predictores independientes de RVS. La Figura 2A incluye todos los pacientes. La Figura 2B incluye los pacientes con genotipo 1. El Programa de Atención Multidisciplinar (PAM) fue el mayor factor predictivo de RVS en el grupo de pacientes con genotipo 1. Para los genotipos 2 y 3, las diferencias entre los grupos PAM y control en cuanto a adherencia y eficacia no fueron significativas y el porcentaje de RVS tanto para los grupos PAM y control fueron superiores al 80%.

***Seguridad: Efectos adversos hematológicos y psiquiátricos.***

La gravedad de los efectos adversos hematológicos y la utilización de factores de crecimiento hematopoyético se describe en la tabla 3. En 56 (12.5%) pacientes se desarrolló anemia ( $Hb < 10\text{mg/dL}$ ) durante el tratamiento antiviral sin existir diferencias entre los grupos del estudio. Entre los pacientes con anemia, 30 (53.6%) recibieron dosis completas de RBV, 22 (68.7%) pacientes fueron atendidos por el PAM y 8 (33.3%) por el grupo control ( $p=0.001$ ).

En los pacientes sin anemia ( $n=391$ ), los niveles de Hb disminuyeron  $\geq 2\text{ mg/dL}$  en 208 pacientes de un total de 268 (77.6%) monitorizados por el PAM y en 97 de 123 (76%) del grupo control ( $p=NS$ ). Sin embargo, la dosis de RBV fue  $<80\%$  en 19 (6.3%) pacientes atendidos por el PAM en comparación con 25 (17%) pacientes del grupo control ( $p=0.001$ ). La utilización de eritropoyetina (EPO) fue mayor en los pacientes de los grupos atendidos por el PAM ( $n=30$ , 19%) en comparación con el grupo control ( $n=6$ , 4.1%) ( $p<0.05$ ). Ningún paciente requirió transfusión de sangre.

Un total de 210 (47%) pacientes desarrollaron neutropenia (RAN)  $<1500$  células/ $\mu\text{l}$ ) durante el tratamiento antiviral (Tabla 3). El porcentaje de pacientes

con neutropenia moderada-severa fue superior en el grupo control (n=30, 20.4%) en comparación con los pacientes atendidos por el PAM (n=25, 8.3%) ( $p < 0.01$ ). Diez (3.3%) pacientes recibieron factores estimulantes del crecimiento de granulocitos (filgrastim) en el grupo atendido por el PAM (Validación-PAM). La dosis completa de PEG-IFN permaneció estable en 254 (84.7%) pacientes en los grupos PAM y en 119 (81%) del grupo control ( $p = \text{NS}$ ). Sin embargo, la dosis de PEG-IFN fue  $< 80\%$  en 21 (7%) pacientes monitorizados por el PAM en comparación con 26 (17.7%) en el grupo control ( $p = 0.01$ ). Ningún paciente desarrolló infección bacteriana severa durante el tratamiento antiviral.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 74 (16.6%) desarrollaron trombocitopenia (recuento de plaquetas  $< 90,000$  células/ $\mu\text{l}$ ) durante el tratamiento, provocando la disminución de la dosis de PEG-IFN por debajo del 80% en 7 pacientes: 2 (0.7%) en los grupos PAM y 5 (3.4%) en el grupo control ( $p = 0.03$ ). Ningún paciente mostró signos de sangrado durante el tratamiento antiviral.

De los pacientes incluidos en el estudio, 73 (16.3%) pacientes presentaban historia previa de desorden psiquiátrico previamente al inicio del tratamiento, la mayor parte de los cuales estaban incluidos en los grupos seguidos por el PAM (Tabla 4). A pesar de ello, la incidencia de estos desórdenes durante el tratamiento no varió entre los tres grupos de estudio. La ansiedad (asociada o no a depresión) fue el síndrome más frecuente. Entre los pacientes con historia previa de desorden psiquiátrico, la incidencia de nuevos desórdenes al inicio

y/o durante el tratamiento fue mayor (n=46, 63%) que en los pacientes sin historia previa (n=96, 25.7%) (p <0.001).

Entre los pacientes que presentaban depresión al inicio (n=15) o la desarrollaron durante el tratamiento (n=30), 37 (12.3%) estaban incluidos en el PAM y 8 (5.4%) en el grupo control (p=0.03). A pesar de ello, 25 (67,6%) de los pacientes incluidos en los grupos PAM y únicamente 1 (12.5%) paciente del grupo control recibieron dosis completas de PEG-IFN (p<0.05). Además, la adherencia al tratamiento fue superior en los pacientes con eventos psiquiátricos incluidos en cualquiera de los grupos atendidos por el PAM (n=95, 90.5%) en comparación con los incluidos en el grupo control (n=28, 75.7%)(p= 0.02).

## **DISCUSIÓN**

Nuestro estudio ha valorado por primera vez el impacto de un Programa de Atención Multidisciplinar (PAM) en la adherencia y eficacia del tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica por el virus C.

Los resultados obtenidos demuestran que la inclusión en el grupo PAM mejora significativamente la adherencia y la eficacia del tratamiento con PEG-IFN $\alpha$ -2a en comparación con la estrategia convencional.

Existe poca información acerca de otras experiencias con equipos multidisciplinarios para mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes con HCC y las experiencias publicadas han sido estudios de pocos pacientes con poblaciones especiales, como son los pacientes con adicciones ( a drogas o alcohol) y los pacientes con problemas psiquiátricos, en la mayoría de los casos sin grupo control [32-34].

A pesar de ello, en otras enfermedades como es el tratamiento del VIH, existe gran experiencia que demuestra que la implementación de programas de atención multidisciplinar puede ayudar a una individualización del tratamiento, a un mejor manejo de los efectos adversos y a la identificación de factores de riesgo, optimizando así la adherencia [40].

En estudios en los que se ha evaluado la adherencia del paciente al tratamiento en la práctica clínica se han descrito resultados muy variables comprendidos entre un 50% y un 95% [41-43].

Este estudio muestra un porcentaje de adherencia muy alto en los pacientes atendidos por el PAM (94,7% en el grupo PAM y 91,7% en el grupo validación-PAM) en comparación con el grupo control (78,9%). Ésta mejora en la adherencia (93% vs. 78,9% ( $p < 0,001$ )) fue debida al subgrupo de pacientes con genotipo 1 y se debe, probablemente, al mantenimiento de las dosis inicialmente prescritas así como a una mayor duración del tratamiento en los pacientes que recibieron una atención multidisciplinar.

El análisis multivariado demostró que la mayor adherencia al tratamiento antiviral observada en el grupo de estudio (PAM) en comparación con el grupo control se asoció independientemente con un incremento de la eficacia del mismo alcanzándose una tasa global de RVS de un 75,7% en el grupo MSP.

Nuestro estudio muestra una tasa de RVS para los pacientes con genotipo 1 (62,6%) superior a la de ensayos clínicos publicados [6, 44] y ligeramente inferior a las publicadas en los ensayos clínicos de registro utilizando triple terapia con boceprevir (68%) o telaprevir (75%) [45, 46].

Para los genotipos 2 y 3, las diferencias en la adherencia y la eficacia entre los grupos PAM y control no fueron significativas. Este hecho se justifica por la

menor dosis inicial de RBV (relacionada con una menor producción de anemia) y la menor duración del tratamiento antiviral en pacientes con genotipos 2 y 3 [47]. Así, en estos pacientes, la eficacia alcanzada fue similar a la descrita en otros ensayos clínicos [7], siendo superior al 80% en todos los grupos del estudio.

En pacientes con genotipo 4 se alcanzaron tasas de adherencia y eficacia superiores en comparación con el grupo control, aunque esta diferencia no fuese estadísticamente significativa, debido al número reducido de pacientes con este genotipo (24 en el grupo MSP y 11 en el grupo control).

Se informó a los pacientes ampliamente acerca de la HCC y su tratamiento. Además, se evaluó su correcta comprensión mediante cuestionarios completados antes de iniciar el tratamiento antiviral. La flexibilización de las visitas realizadas por hepatólogos y enfermería, adaptándose a las necesidades de cada paciente, permitió su seguimiento estricto así como el mantenimiento de las dosis de fármaco prescritas inicialmente. La principal causa de no-adherencia fue la aparición de efectos adversos derivados del tratamiento antiviral. El porcentaje total de pacientes con anemia, neutropenia, trombocitopenia y efectos adversos psiquiátricos fue similar a los descritos en otros estudios [6, 7, 44]. En el grupo PAM fueron de tipo hematológico y psiquiátrico en igual proporción (6 (2%) pacientes en cada caso), mientras que en el grupo control fueron mayoritariamente hematológicos (17 (11,6%) pacientes). Este estudio muestra una baja incidencia de anemia y la utilización ocasional de factores de crecimiento hematopoyético. Por lo tanto, no se pueden extraer conclusiones firmes acerca respecto a la utilización de dichos factores para evitar reducciones de dosis en los pacientes con anemia.

Nuestros resultados concuerdan con los hallazgos de estudios que han evaluado el efecto del ajuste de dosis de RBV en la respuesta al tratamiento [48] y la calidad de vida [49].

A pesar de que el 35% de los pacientes monitorizados por el PAM tenían desórdenes psiquiátricos al inicio o durante el tratamiento, únicamente un 1% no fue adherente por ese motivo. Diversos estudios han demostrado que el manejo multidisciplinar enfocado a detectar y reducir los efectos adversos psiquiátricos puede contribuir a disminuir y prevenir la aparición de depresión asociada al tratamiento con interferón [27, 34]. En este trabajo, la inclusión en el PAM de un psicólogo y un psiquiatra permitió la detección y manejo de estos eventos. Por ello, consideramos que la información acerca de la importancia de un buen cumplimiento y la estrecha monitorización llevada a cabo por el equipo multidisciplinar fueron los factores que más influenciaron la adherencia y la RVS. De hecho la inclusión de un paciente en el PAM fue el mayor factor predictivo independiente de respuesta al tratamiento antiviral en pacientes con genotipo 1, por delante del grado de fibrosis y la carga viral basal.

Este estudio tiene limitaciones importantes. Por un lado, la falta de randomización de los pacientes incluidos y la utilización de un grupo control histórico podría haber influido en los mejores resultados obtenidos en los pacientes monitorizados por el equipo multidisciplinar, debido a la mayor experiencia del personal. Sin embargo, la adherencia y eficacia obtenidas por el grupo control es coherente con otros resultados publicados en pacientes tratados con PEG-IFN alfa-2a y RBV [6, 7, 44]. Además, las medidas adicionales desarrolladas para mejorar la adherencia al tratamiento antiviral en

el grupo PAM condujeron a una mejor monitorización de los pacientes durante el seguimiento. Por ello, se decidió no aleatorizar a los pacientes a entrar en uno u otro grupo por razones éticas.

Recientemente, la aprobación de boceprevir y telaprevir en el año 2011 ha supuesto el inicio de una nueva etapa en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Los nuevos fármacos aprobados, y los que están en fase de investigación clínica, suponen la adición de efectos adversos nuevos y de mayor gravedad a los ya producidos por el tratamiento convencional. Además, su mayor complejidad, implicación en la aparición de potenciales interacciones farmacológicas así como en el riesgo de inducción de resistencias cruzadas que puede impedir la utilización de fármacos nuevos en el futuro, obliga a realizar un seguimiento más estrecho de los pacientes que el realizado hasta ahora con PEG-IFN y RBV [50].

Así, sólo la colaboración estrecha de los diferentes profesionales implicados en el cuidado del paciente con hepatitis C crónica puede garantizar la óptima realización del tratamiento asegurando la consecución de su principal objetivo: la obtención de la respuesta virológica sostenida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bruguera, M. and X. Forns, [*Hepatitis C in Spain*]. Med Clin (Barc), 2006. **127**(3): p. 113-7.
2. Perz, J.F., et al., *The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide*. J Hepatol, 2006. **45**(4): p. 529-38.
3. Lee, M.H., et al., *Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study*. J Infect Dis, 2012. **206**(4): p. 469-77.
4. McHutchison, J.G., et al., *The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity*. J Hepatol, 2001. **34**(1): p. 140-7.
5. Craxì, A.P., et al., *EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection*. J Hepatol, 2011. **55**(2): p. 245-64.
6. Hadziyannis, S.J., et al., *Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose*. Ann Intern Med, 2004. **140**(5): p. 346-55.
7. Fried, M.W., et al., *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2002. **347**(13): p. 975-82.
8. Ge, D., et al., *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance*. Nature, 2009. **461**(7262): p. 399-401.
9. Manns, M.P., 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**(9286): p. 958-65.
10. Lee, S.S., et al., *Prognostic factors and early predictability of sustained viral response with peginterferon alfa-2a (40KD)*. J Hepatol, 2002. **37**(4): p. 500-6.
11. De Maria, N., et al., *Impaired response to high-dose interferon treatment in African-Americans with chronic hepatitis C*. Hepatogastroenterology, 2002. **49**(45): p. 788-92.
12. Mulhall, B.P. and Z. Younossi, *Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C*. J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(1 Suppl): p. S23-7.
13. Raptopoulou, M., 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 naive and nonresponder chronic hepatitis C patients*. J Viral Hepat, 2005. **12**(1): p. 91-5.
14. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to medication*. N Engl J Med, 2005. **353**(5): p. 487-97.
15. McHutchison, J.G., et al., *Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C*. Gastroenterology, 2002. **123**(4): p. 1061-9.
16. Paterson, D.L., et al., *Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection*. Ann Intern Med, 2000. **133**(1): p. 21-30.
17. Bruce, R.D., et al., *Developing a modified directly observed therapy intervention for hepatitis C treatment in a methadone maintenance program: implications for program replication*. Am J Drug Alcohol Abuse, 2012. **38**(3): p. 206-12.

18. Smith, S.R., et al., *Assessing the validity of self-reported medication adherence in hepatitis C treatment*. *Ann Pharmacother*, 2007. **41**(7): p. 1116-23.
19. Paterson, D.L., B. Potoski, and B. Capitano, *Measurement of adherence to antiretroviral medications*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002. **31 Suppl 3**: p. S103-6.
20. Wagner, G.J., *Predictors of antiretroviral adherence as measured by self-report, electronic monitoring, and medication diaries*. *AIDS Patient Care STDS*, 2002. **16**(12): p. 599-608.
21. Jacobson, I.M., et al., *Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial*. *Hepatology*, 2007. **46**(4): p. 971-81.
22. Jacobson, I.M., et al., *Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alfa-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1*. *Hepatology*, 2007. **46**(4): p. 982-90.
23. Stickel, F., et al., *Critical review of the use of erythropoietin in the treatment of anaemia during therapy for chronic hepatitis C*. *J Viral Hepat*, 2012. **19**(2): p. 77-87.
24. Dieterich, D.T., 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**(11): p. 2491-9.
25. Pockros, P.J., et al., *Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy*. *Hepatology*, 2004. **40**(6): p. 1450-8.
26. Afdhal, N.H., et al., *Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study*. *Gastroenterology*, 2004. **126**(5): p. 1302-11.
27. Knott, A., et al., *Integrated psychiatric/medical care in a chronic hepatitis C clinic: effect on antiviral treatment evaluation and outcomes*. *Am J Gastroenterol*, 2006. **101**(10): p. 2254-62.
28. Martin-Santos, R., 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): p. 257-65.
29. Dieperink, E., et al., *Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2004. **26**(3): p. 237-40.
30. Knobel, H. *Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (actualización junio 2008)*. 2008 26 May 2013; Available from: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesidadcyr2008adherenciaTAR.pdf>.
31. Ouwens, M., et al., *Integrated care programmes for chronically ill patients: a review of systematic reviews*. *Int J Qual Health Care*, 2005. **17**(2): p. 141-6.
32. Le Lan, C., et al., *A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse*. *J Hepatol*, 2012. **56**(2): p. 334-40.

33. Curcio, F., et al., *Together ... to take care: multidisciplinary management of hepatitis C virus treatment in randomly selected drug users with chronic hepatitis*. J Addict Med, 2010. **4**(4): p. 223-32.
34. Neri, S., et al., *A multidisciplinary therapeutic approach for reducing the risk of psychiatric side effects in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin*. J Clin Gastroenterol, 2010. **44**(9): p. e210-7.
35. AEMPS. *Ficha técnica Copegus*. Dicha técnica Copegus. Roche pharma.]. Available from: <http://www.aemps.gob.es:80/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65096&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
36. Strader, D.B., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. Hepatology, 2004. **39**(4): p. 1147-71.
37. Sherer, R., et al., *HIV multidisciplinary teams work: support services improve access to and retention in HIV primary care*. AIDS Care, 2002. **14 Suppl 1**: p. S31-44.
38. Navines, R., et al., *Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire*. J Affect Disord, 2012. **138**(3): p. 343-51.
39. Golden, J., R.M. Conroy, and A.M. O'Dwyer, *Reliability and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory (Full and FastScreen scales) in detecting depression in persons with hepatitis C*. J Affect Disord, 2007. **100**(1-3): p. 265-9.
40. Frick, P., et al., *The effect of a multidisciplinary program on HAART adherence*. AIDS Patient Care STDS, 2006. **20**(7): p. 511-24.
41. Marcellin, P., et al., *Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study*. Liver Int, 2011. **31**(4): p. 516-24.
42. Weiss, J.J., et al., *Hepatitis C patients' self-reported adherence to treatment with pegylated interferon and ribavirin*. Aliment Pharmacol Ther, 2008. **28**(3): p. 289-93.
43. Lo Re, V., 3rd, et al., *Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study*. Ann Intern Med, 2011. **155**(6): p. 353-60.
44. McHutchison, J.G., et al., *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection*. N Engl J Med, 2009. **361**(6): p. 580-93.
45. Jacobson, I.M., et al., *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2011. **364**(25): p. 2405-16.
46. Poordad, F., et al., *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med, 2011. **364**(13): p. 1195-206.
47. Snoeck, E., et al., *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**(6): p. 699-709.
48. Alavian, S.M., S.V. Tabatabaei, and B. Behnava, *Impact of erythropoietin on sustained virological response to peginterferon and ribavirin therapy for HCV infection: a systematic review and meta-analysis*. J Viral Hepat, 2012. **19**(2): p. 88-93.

49. Thevenot, T., et al., A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2007. 45(2): p. 377-83.
50. Pawlotsky, J.M., The results of Phase III clinical trials with telaprevir and boceprevir presented at the Liver Meeting 2010: a new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending. *Gastroenterology*, 2011. 140(3): p. 746-54.

**Tabla 1: Características basales de los pacientes.**

	<b>PAM</b> <b>(n = 131)</b>	<b>Control</b> <b>(n = 147)</b>	<b>P<sub>1</sub></b>	<b>Validación-PAM</b> <b>(n = 169)</b>	<b>P<sub>2</sub></b>	<b>P<sub>3</sub></b>
Media de edad, $y$ ( $\pm$ DE)	42 $\pm$ 1	43 $\pm$ 1	NS	42 $\pm$ 1	NS	NS
Sexo hombres, $n$ (%)	85 (64.9)	99 (67.3)	NS	124 (73.4)	NS	NS
Peso corporal						
Media, Kg( $\pm$ DE)	74 $\pm$ 1	70 $\pm$ 1	.03	75 $\pm$ 1	0.001	NS
$\geq$ 75 Kg, $n$ (%)	60 (45.8)	47 (31.9)	.02	81 (47.9)	0.04	NS
ADVP, $n$ (%)	38 (29)	28 (19.1)	.01	43 (25.4)	NS	NS
Nivel sérico ARN-VHC						
Media, $\log_{10}$ IU/mL ( $\pm$ DE)	6.1 $\pm$ 0.1	6.1 $\pm$ 0.1	NS	6.3 $\pm$ 0.1	0.001	.03
> 800.000 IU/mL, $n$ (%)	89 (67.9)	86 (58.5)	0.1	125 (74)	0.004	NS
Genotipo del VHC, $n$ (%)						
1	58 (44.3)	77 (52.4)		81 (47.9)		
2 / 3	65 (49.6)	59 (40.1)		72 (42.6)		
4	8 (6.1)	11 (7.5)	NS	16 (9.5)	NS	NS
Metavir (F3/4)*, $n$ (%)	13 (11)	20 (14.3)	NS	19 (12.8)	NS	NS
ALT > 1.5x LSN, $n$ (%)	94 (73.4)	123 (84.3)	.02	122 (74.4)	0.02	NS
IL-28B (rs12979860) CC <sup>#</sup> , $n$ (%)	42/97 (43.3)	45/102 (44.1)	NS	70/159 (44)	NS	NS

ADVO: adictos a drogas por vía parenteral; PAM: programa de atención multidisciplinar; DS: desviación estándar; VHC virus hepatitis C, ALT, alanina aminotransferasa; LS: límite superior de la normalidad, (\*) Datos de biopsia hepática en 406 (90.8%) pacientes. P<sub>1</sub>, diferencias entre grupo PAM y grupo control; P<sub>2</sub>, diferencias entre validación-PAM y grupo control; (P<sub>3</sub>), diferencias entre grupos PAM y validación-PAM. <sup>#</sup> El genotipo de la L-28B (rs12979860) fue evaluado en 358 (80.8%) pacientes: 97 (74%) del grupo PAM, 102 (69.3%) del grupo control, y 159 (94.1%) del grupo validación-PAM, respectivamente

**Tabla 2: Adherencia al tratamiento antiviral.**

	<b>PAM (n = 131)</b>	<b>Control (n = 147)</b>	<b>P<sub>1</sub></b>	<b>Validación-PAM (n = 169)</b>	<b>P<sub>2</sub></b>
<b>Adherencia al tratamiento (80/80/80)</b>					
Total pacientes	124 (94.7)	116 (78.9)	.0001	155 (91.7)	.001
-Genotipo 1a/b	54/58 (93.1)	52/77 (67.5)	.0003	73/81 (90.1)	.0005
-Genotipo 2/3	63/65 (96.9)	55/59 (93.2)	NS	66/72 (91.7)	NS
-Genotipo 4	7/8 (87.5)	9/11 (81.8)	NS	16/16 (100)	.07
<b>Dosis PegIFN*</b>					
100 %	124 (94.7)	119 (80,9)		130 (76.9)	
80-99%	0	2 (1,4)		25 (14.8)	
< 80%	7 (5.3)	26 (17,7)	.002	14 (8.2)	.0001
<b>Dosis RBV*</b>					
100 %	120 (91.6)	108 (73,5)		127 (75.1)	
80-99 %	4 (3.1)	14 (9,5)		30 (17.7)	
< 80%	7 (5,3)	25 (17)	<. 0001	12 (7.1)	.007
<b>Causas de no-adherencia</b>					
Decisión paciente	3 (2.3)	5 (3,4)	NS	6 (3.6)	NS
<b>Efectos adversos</b>					
-Hematológicos	0	17 (11.6)	.0001	6 (3.6)	.006
Anemia	0	11 (7.5)	.001	4 (2.4)	.03
Neutropenia	0	1 (0,7)	NS	0	NS
Trombocitopenia	0	5 (3.4)	.03	2 (1.2)	NS
-Psiquiátricos	2 (1.5)	3 (2)	NS	1 (0.6)	NS
-Enfermedad tiroidea	0 (0)	3 (2)	NS	0	NS
No relacionada con el tratamiento	2 (1.5)	3 (2)	NS	1 (0.6)	NS

PAM: programa de atención multidisciplinar; (\*)Porcentaje de la dosis total durante el tratamiento antiviral  
P<sub>1</sub>: diferencias comparando PAM y grupo control; P<sub>2</sub>:-diferencias comparando Validación-PAM y control.

**Tabla 3: Efectos adversos hematológicos y grados de severidad.**

	<b>PAM (n = 131)</b>	<b>Control (n = 147)</b>	<b>P<sub>1</sub></b>	<b>PAM-validación (n = 169)</b>	<b>P<sub>2</sub></b>
Anemia, valor Hb ≤ 10 mg/dL, n (%)	14 (10.7)	24 (16.3)	NS	18 (10.7)	.1
Grado 1 (Leve) valor Hb 9.5-10 mg/dL, n (%)	7 (5.3)	12 (8.2)		8 (4.7)	
Grado 2 (Moderada) valor Hb 8-9.4 mg/dL, n (%)	7 (5.3)	11 (7.5)		10 (5.9)	
Grado 3 (Severa) valor Hb 6.5-7.9 mg/dL, n (%)	0	1 (0.7)	NS	0	NS
Administración de eritropoyetina (EPO), n (%)	7 (5.3)	6 (4.1)	NS	23 (13.6)	.003
Neutropenia, ANC < 1500 células/mm <sup>3</sup> , n (%)	57 (43.5)	73 (49.7)	NS	80 (47.3)	NS
Grado 1 (Leve) RAN 1,000-1,500 células/mm <sup>3</sup> , n (%)	47 (35.8)	43 (29.5)		65 (38.5)	
Grado 2 (Moderada) RAN 750-999 células /mm <sup>3</sup> , n (%)	9 (6.8)	23 (15.6)		5 (3)	
Grado 3 (Severa) RAN 500-749 células /mm <sup>3</sup> , n (%)	1 (0.8)	6 (4.1)		8 (4.7)	
Grado 4 (RPV) RAN < 500/ células/ mm <sup>3</sup> , n (%)	0	1 (0.7)	0.03	2 (1.2)	.002
Administración filgrastim, n (%)	0	0	-	10 (5.9)	.003
Trombocitopenia, recuento plaquetas < 90,000/mm <sup>3</sup>	20 (15.3)	23 (15.6)	NS	31 (18.3)	NS
Grado 1 (Leve) plaquetas 75,000-90,000/mm <sup>3</sup> , n (%)	19 (14.5)	20 (13.6)		23 (13.6)	
Grado 2 (Moderada) plaquetas 50,000-74,999/mm <sup>3</sup> , n (%)	6 (4.6)	12 (8.2)		17 (10.1)	
Grado 3 (Severa) plaquetas 20,000-49,000/mm <sup>3</sup> , n (%)	2 (1.5)	3 (2)	NS	4 (2.4)	NS

PAM, Programa de atención multidisciplinar; Hb: hemoglobina; RAN:recuento absoluto de neutrófilos; PM:riesgo potencial para la vida; P1: diferencias comparando PAM y grupo control; P2,: diferencias comparando Validación-PAM y con

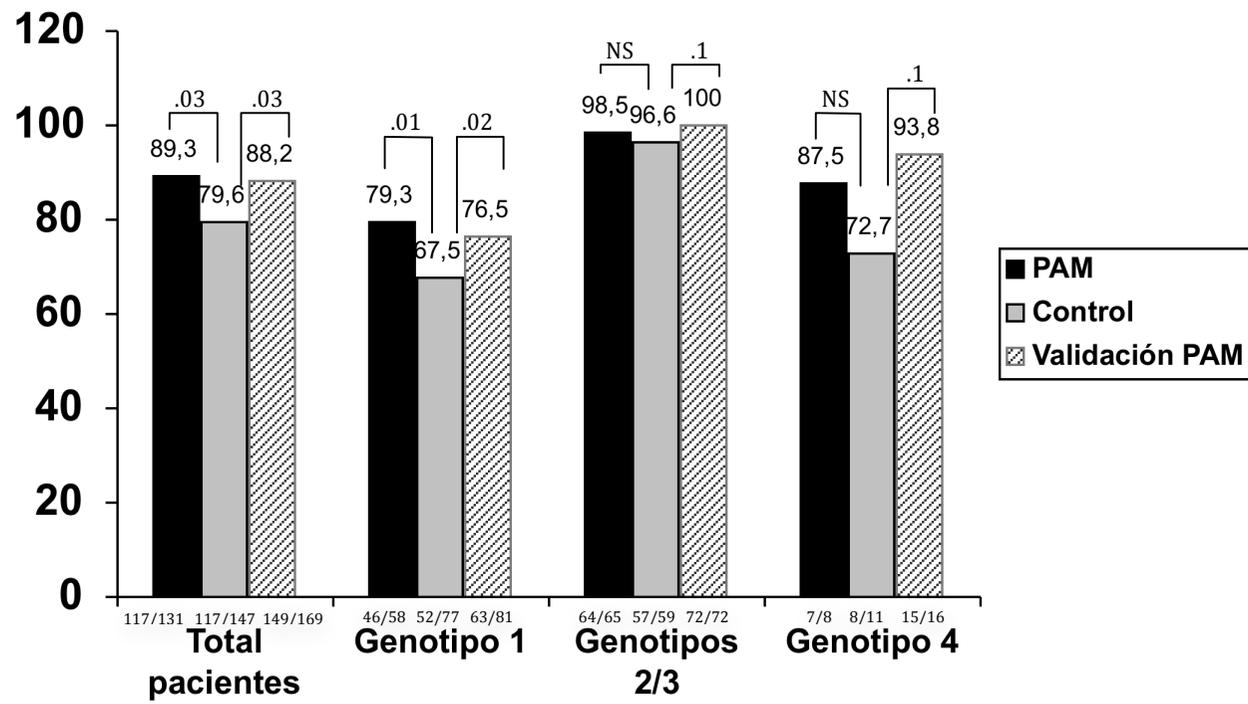
**Tabla 4: Efectos adversos psiquiátricos**

	<b>PAM (n = 131)</b>	<b>Control (n = 147)</b>	<b>P<sub>1</sub></b>	<b>Validación-PAM (n = 169)</b>	<b>P<sub>2</sub></b>
Desórdenes psiquiátricos previos, <i>n</i> (%)	22 (16.8)	23 (15.6)	NS	28 (16.7)	NS
Desórdenes psiquiátricos al inicio, <i>n</i> (%)	18 (13.7)	8 (5.4)	.02	23 (13.6)	.02
Depresión mayor	0	0	-	0	-
Depresión mayor o menor	5 (3.8)	2 (1.4)		8 (4.7)	
Ansiedad (con o sin depresión)	13 (9.9)	6 (4.1)		13 (7.7)	
Psicosis	0	0	.1	2 (1.2)	.05
Desórdenes psiquiátricos nuevos durante el tratamiento antiviral, <i>n</i> (%)	37 (28.2)	29 (19.8)	.09	27 (16)	NS
Depresión mayor	2 (1.5)	3 (2)		1 (0.6)	
Depresión mayor o menor	11 (8.4)	3 (2)		10 (5.9)	
Ansiedad (con o sin depresión)	25 (19.1)	24 (16.3)		17 (10.1)	
Psicosis	1 (0.8)	2 (1.4)	.03	0	.006
Todos los eventos psiquiátricos (al inicio o durante el tratamiento), <i>n</i> (%)	55 (42)	37 (25.2)	.002	50 (29.6)	NS
Adherencia al tratamiento antiviral	50/55 (90.1)	28/37 (75.7)	.05	45/50 (90)	.07
Tratamiento psiquiátrico, <i>n</i> (%)	52 (39.7)	36 (24.5)	.007	50 (29.6)	NS
Antidepresivos	17 (13)	5 (3.4)		15 (8.9)	
Ansiolíticos	22 (16.8)	21 (14.3)		20 (11.8)	
Ambos	12 (9.2)	8 (5.4)		13 (7.8)	
Antipsicóticos	1 (0.8)	2 (1.4)	.02	2 (1.2)	NS

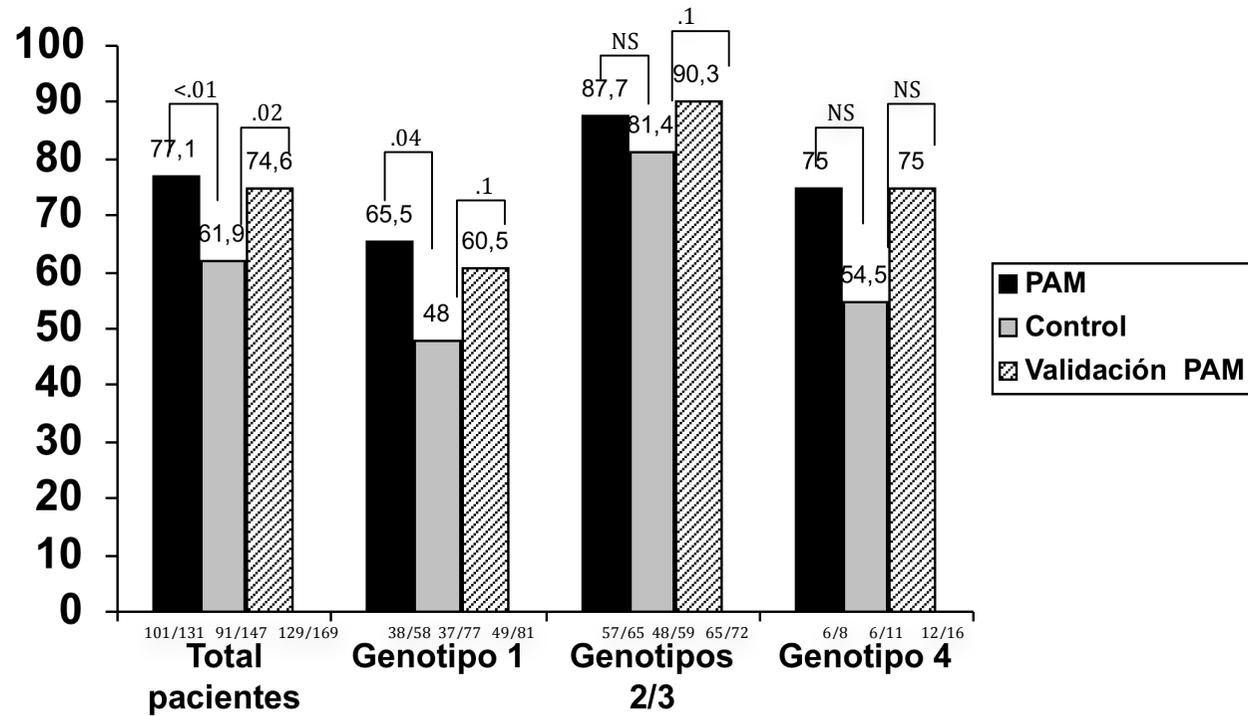
PAM, Programa de atención multidisciplinar; P1: diferencias comparando PAM y grupo control; P2,: diferencias comparando Validación-PAM y grupo control

Figuras 1A y 1B

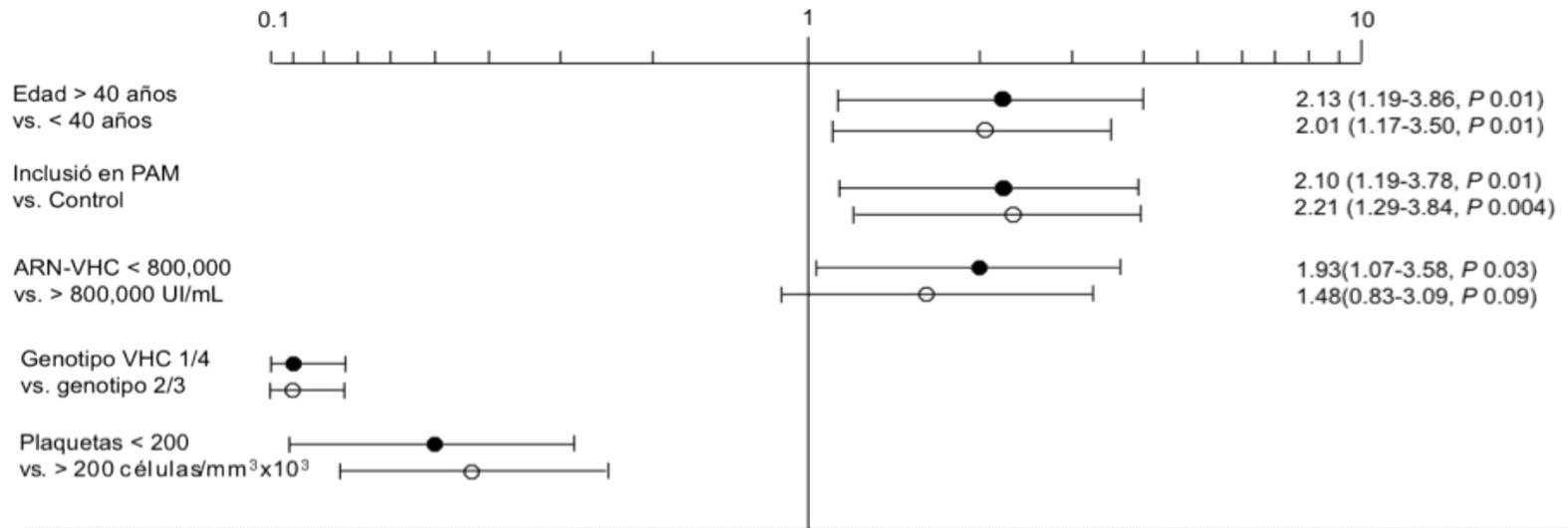
**A**  
 Respuesta de  
 final de  
 tratamiento  
 (RFT) (%)



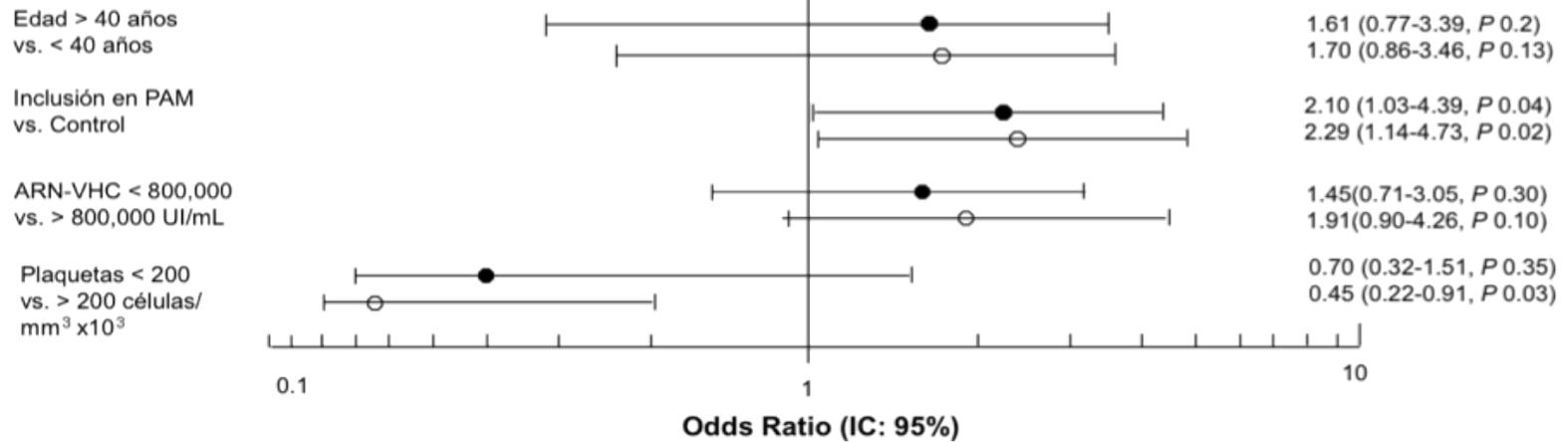
**B**  
 Respuesta  
 viral  
 sostenida  
 (RVS)(%)



**Figura 2A**



**Figura 2B**



**Figura 2A y 2B.** La Figura 2A incluye todos los genotipos y la 2B los pacientes con genotipo 1. PAM y control están representados con círculos sólidos y Validación-PAM y el grupo control con círculos huecos.