

# Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C

J. F. Márquez-Peiró, C. Pérez-Peiró, J. Carmena-Carmena<sup>1</sup>, N. V. Jiménez-Torres<sup>2</sup>

Servicio de Farmacia. <sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Dr. Peset. <sup>2</sup>Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia. Valencia

## Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es identificar las oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C y las actuaciones farmacéuticas realizadas para la prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación en los pacientes atendidos en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos.

**Método:** Estudio longitudinal (enero a octubre de 2005) con pacientes mono infectados por el virus de la hepatitis C en tratamiento con ribavirina y peginterferón alfa (2a o 2b). La recogida de datos se realizó durante la entrevista con el paciente en el momento de la dispensación de los antivirales. Las reacciones adversas se clasificaron según los criterios CTCEA v3.0. Para la identificación de pacientes con oportunidades de mejora en su tratamiento se empleó la metodología *laser*<sup>®</sup>.

**Resultados:** Se incluyeron 109 pacientes con 201 oportunidades de mejora. Se identificó morbilidad farmacoterapéutica por efectos adversos (toxicidad hematológica, síndrome pseudogripal, etc.) en 425 ocasiones. Se realizaron 388 actuaciones farmacéuticas, el 41,23% para prevenir efectos adversos y el 39,95% para proveer de información al paciente o cuidador.

**Conclusiones:** El 99,01% de pacientes presentaba problemas de seguridad. La morbilidad farmacoterapéutica por efectos adversos es de menor frecuencia que la publicada en ensayos clínicos con estos medicamentos. Las principales actuaciones farmacéuticas realizadas fueron de tipo preventivo. La metodología *laser*<sup>®</sup> permite la identificación de pacientes con oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C y la prevención de morbilidad farmacoterapéutica.

**Palabras clave:** Efectos adversos. Hepatitis C. Peginterferón alfa. oportunidades de mejora. Atención farmacéutica. Método *laser*<sup>®</sup>.

## Summary

**Objective:** Hepatitis C represents a public health concern with more than 170 million carriers. The goal of this study was to identify improvement opportunities in the management of hepatitis C, and the pharmaceutical actions performed for the prevention and solution of medication-related problems in patients seen at the Pharmaceutical Care Outpatient Unit.

**Method:** A longitudinal study (January to October 2005) with patients mono infected by hepatitis C virus receiving ribavirin and peginterferon alfa (2a or 2b). Data collection took place during the interview at the time of antiviral dispensation. Adverse reactions were classified according to CTCEA v3.0 criteria. *laser*<sup>®</sup> methodology was used to identify patients with improvement opportunities regarding treatment.

**Results:** In all 109 patients and 201 improvement opportunities were identified. Pharmacotherapeutic morbidity was identified from adverse events (blood toxicity, pseudoflu syndrome, etc.) in 425 occasions; 388 pharmaceutical actions were performed, 41.23% to prevent adverse effects and 39.95% to provide patients or carers with information.

**Conclusions:** In all, 99.01% of patients had safety problems. Pharmacotherapeutic morbidity from adverse effects was less common than reported in clinical trials of these drugs. Most pharmaceutical actions were preventive in nature. *laser*<sup>®</sup> methodology allows to identify patients with improvement opportunities regarding hepatitis C treatment and the prevention of pharmacotherapeutic morbidity.

**Key words:** Adverse effects. Hepatitis C. Peginterferon alfa. Improvement opportunities. Pharmaceutical care. *laser*<sup>®</sup> method.

---

Márquez Peiró JF, Pérez Peiró C, Carmena Carmena J, Jiménez Torres NV. Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C. *Farm Hosp* 2006; 30: 154-160.

---

Recibido: 16-12-2005  
Aceptado: 24-03-2006

Correspondencia: Juan Francisco Márquez Peiró. Avda. Gaspar Aguilar, 90. Fax: 96 386 25 25. e-mail: marquez\_juapei@gva.es

---

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis C (HC) es una enfermedad de etiología vírica con una distribución universal y que constituye un grave problema de salud pública. Se estima que el 3% de

la población mundial se encuentra infectada por este virus, existiendo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 170 millones de portadores en todo el mundo. Representa aproximadamente el 20% de las hepatitis agudas, el 70% de las hepatitis crónicas y un 30% de las enfermedades hepáticas avanzadas<sup>1</sup>.

El objetivo del tratamiento de la HC es obtener la respuesta viral sostenida, que se define como la carga viral del virus de la hepatitis C (VHC) negativa a los seis meses de finalizar el tratamiento, lo que equivale a la eliminación del virus y a la máxima mejoría histológica<sup>2</sup>. Las recomendaciones de la conferencia francesa de consenso sobre la HC celebrada en París en el año 2002<sup>3</sup>, así como otras recomendaciones posteriores<sup>4,5</sup>, recogen el empleo de los interferones pegilados, en combinación con ribavirina, en el tratamiento de pacientes infectados por el VHC no tratados anteriormente o que han tenido una recaída tras monoterapia con interferón alfa. El aumento progresivo del número de pacientes que inician el tratamiento para la HC, el elevado riesgo de morbilidad farmacoterapéutica debido a la alta incidencia de efectos adversos relacionados con este tratamiento y la importancia de la adherencia al tratamiento en la consecución de resultados farmacoterapéuticos óptimos hacen necesario el seguimiento farmacoterapéutico de estos pacientes desde el inicio del tratamiento.

El objetivo de este estudio fue identificar las *oportunidades de mejora* de la farmacoterapia que están recibiendo estos pacientes mediante la identificación de los problemas relacionados con la medicación (PRM) que aparecieron con el tratamiento de la HC en pacientes mono infectados por el VHC, y las actuaciones farmacéuticas (AF) realizadas para su prevención y/o resolución en la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE) dentro del programa de atención farmacéutica del servicio de farmacia (programa HUPAF). Se entiende como *oportunidad de mejora* de la farmacoterapia a toda situación o incidencia en la que se puede optimizar, mediante una AF, la farmacoterapia del paciente.

## MÉTODO

Se realizó un estudio longitudinal de cohortes de diez meses de duración (enero a octubre de 2005), con recogida prospectiva y consecutiva de datos. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes mono infectados por el VHC en tratamiento con ribavirina y peginterferón alfa (2a o 2b), que acudieron a la UFPE a recoger su medicación.

La recogida de datos se realizó durante la entrevista con el paciente en el momento de la dispensación de los antivirales. Tras la valoración del paciente, toda la información obtenida, el plan farmacoterapéutico establecido y el seguimiento de los pacientes, así como los PRM

identificados, la morbilidad farmacoterapéutica en el paciente y las AF llevadas a cabo se documentaron en la historia farmacoterapéutica de cada paciente.

Las variables a considerar fueron: tipo de paciente (los que iniciaban tratamiento, los que reiniciaban tras haber estado en tratamiento anteriormente, y los que continuaban en tratamiento en el momento de inicio del estudio); edad, sexo y peso del paciente (tanto el inicial como a lo largo del tratamiento); tratamiento antiviral; morbilidad farmacoterapéutica, entendiéndose como la consecuencia, resultado o efecto clínico del PRM en el paciente. Desde esta tipificación se distingue por: reacciones adversas y fallo del tratamiento (falta de eficacia)<sup>6</sup>; problemas relacionados con la medicación; actuaciones farmacéuticas realizadas (AF); grado de aceptación de la AF.

Las reacciones adversas recogidas en la historia farmacoterapéutica de los pacientes y las identificadas por los datos analíticos (obtenidos del la aplicación informática Modulab<sup>®</sup>) se clasificaron según los criterios de toxicidad CTCEA v3.0<sup>7</sup>. En el caso de la anemia se consideró inducida por ribavirina cuando las cifras de hemoglobina fueron inferiores a 10 g/dl (grado de toxicidad dos o mayor)<sup>8</sup>. La toxicidad hematológica en forma de neutropenia y trombocitopenia se determinó para cada tipo de peginterferón.

La tipificación de los PRM comprende su estado, categoría, tipo y causa. Según su estado, se distinguen dos tipos, el PRM potencial, que es aquel suceso indeseable que el paciente podría llegar a experimentar y que podría interferir con los resultados deseados, y PRM real en el que el paciente está experimentando un suceso indeseable relacionado con la farmacoterapia que interfiere o podría interferir con los resultados deseados. Se empleó la clasificación de PRM propuesta por Cipolle y cols.<sup>9</sup>, adoptada en nuestro hospital, según la cual podemos diferenciar cuatro categorías: indicación, efectividad, seguridad y adherencia. A su vez, podemos diferenciar siete tipos y treinta y seis causas de PRM<sup>6</sup>.

En la identificación de pacientes con oportunidades de mejora en su farmacoterapia se empleó la metodología *Iaser*<sup>®6</sup> cuyos procesos secuenciales son: identificación de pacientes, actuación farmacéutica, seguimiento farmacoterapéutico, evaluación (individual) y resultados (poblacional). Este método permite identificar las oportunidades de mejora y evaluar los resultados de las AF.

Las fuentes de identificación de pacientes con oportunidades de mejora han sido la validación de la prescripción, la entrevista farmacéutica con el paciente y la comunicación voluntaria por parte del profesional sanitario o paciente/cuidador.

El registro informatizado de los PRM, la morbilidad farmacoterapéutica, AF y sus resultados en el paciente se llevó a cabo en la aplicación *Atefarm*<sup>®</sup>. En el análisis de los datos se obtuvieron las frecuencias de identificación de los diferentes PRM y de la morbilidad farmacoterapéutica identificada en los pacientes.

La morbilidad farmacoterapéutica por reacciones adversas se clasificó en toxicidad hematológica, síndrome pseudogripal, pérdida de peso, alteraciones psiquiátricas y otras reacciones adversas, para el análisis y discusión de los resultados, comparándolos con los resultados de las fichas técnicas, ensayos clínicos y otros trabajos publicados.

En cuanto a las AF realizadas, se determinaron las frecuencias absolutas y relativas de cada una de ellas, así como el porcentaje de aceptación de estas. El límite de tiempo para clasificar una AF como aceptada o rechazada fue hasta la siguiente entrevista con el paciente. En el caso de las AF exclusivamente educativas o preventivas no se valoró la aceptación de estas. Si se aceptaba con una modificación menor de la recomendación inicial realizada se consideró *aceptada con modificación*.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa GSTAT® versión 1.2. Se realizó el contraste de hipótesis de dos proporciones para comparar las frecuencias relativas de aparición de las variables cualitativas antes descritas con los datos publicados en la bibliografía consultada. Se realizó la misma prueba estadística para la comparación de la toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia) descrita en nuestros pacientes según el peginterferón prescrito. En caso de existir celdas con  $n < 5$  se

realizó test exacto de Fisher, siendo significativo con  $p < 0,05$  de forma bilateral.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron 109 pacientes mono infectados por el VHC, siendo el 19,3% mujeres y el 80,7% hombres, con una edad media de  $39,7 \pm 2,43$  años. Las características de nuestra población en cuanto al tratamiento antiviral se muestran en la tabla I.

Se han identificado 201 oportunidades de mejora en la farmacoterapia, con 78 PRM potenciales y 123 PRM reales (Figura 1). Sólo los PRM reales ocasionados por la administración de un medicamento inadecuado y por sobredosificación se deben a errores de medicación. Se ha producido morbilidad farmacoterapéutica en 432 ocasiones (425 por efectos adversos).

### Toxicidad hematológica

Se ha caracterizado por la aparición de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Tabla I. Tratamiento antiviral

Grupos de pacientes	Nº pacientes	Interrupción del tratamiento				
		Inicio en 2004	Reinicio en 2004	Completan tratamiento	Por RAM	Falta de eficacia
PEGINF alfa-2a + RBV	81	45	7	29	5	3
PEGINF alfa-2b + RBV	28	18	0	14	2	4
Total pacientes	109	63	7	43	7	7

RAM: reacciones adversas a medicamentos; PEGINF: peginterferón; RBV: ribavirina.

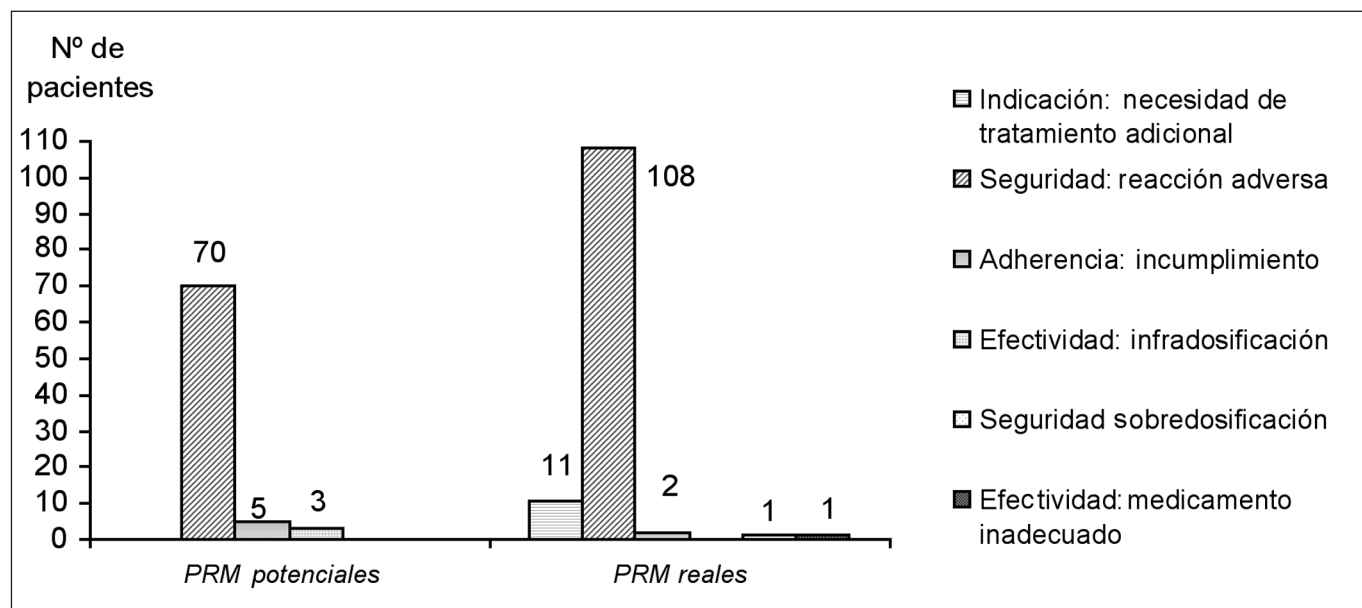


Figura 1. Distribución de los PRM identificados.

En noventa y tres pacientes ha aparecido anemia, pero sólo en once se correspondió con la definición de anemia inducida por ribavirina<sup>10</sup> (Tabla II). En cinco de estos pacientes se redujo la dosis de ribavirina en 200 mg y en otros dos pacientes en 400 mg, teniendo un 5,50% de pacientes con dosis de ribavirina inferiores a 600 mg y, por tanto, con riesgo de no conseguir una respuesta viral sostenida. En otros cinco pacientes se decidió iniciar tratamiento con eritropoyetina alfa humana<sup>11,12</sup> (40.000 UI subcutánea a la semana) y en dos ocasiones (1,83%) se suspendió la administración de ribavirina, dejando sólo el peginterferón correspondiente.

**Tabla II.** Toxicidad hematológica de la ribavirina

Anemia	Nº de pacientes	%
Grado 1 (< 14 – 10,0 g/dl)	79	72,5
Grado 2 (< 10,0 – 8,0 g/dl)	9	8,33
Grado 3 (< 8,0 – 6,5 g/dl)	2	1,83

La frecuencia de aparición de neutropenia y trombocitopenia en función del tipo de peginterferón se muestra en la tabla III. Debido a la toxicidad hematológica del peginterferón en diez pacientes, se redujo la dosis de este entre un 20-25% con respecto a la dosis inicial, y en cinco pacientes se redujo la dosis al 50%.

### Pérdida de peso

La pérdida de peso se identificó en 24 pacientes, de los que sólo ocho perdieron más del 10% del peso que tenían al inicio del tratamiento, y el resto perdió hasta un 5% del peso inicial.

### Síndrome pseudogripal

Los principales síntomas relacionados con este síndrome fueron la fatiga y la fiebre. La sensación de fatiga fue comunicada en 85,02% (IC 95%:  $\pm 0,06$ ) de los pacientes. La fiebre (superior a 37,5 °C) apareció en 65 pacientes, de los que doce tuvieron episodios febriles de más de 38,5 °C. Otros signos y síntomas relacionados con este síndrome comunicados por los pacientes fueron el dolor muscular y el dolor de cabeza, que se dieron en un total de quince pacientes.

### Alteraciones psiquiátricas

La alteración psiquiátrica de mayor incidencia fue la depresión, apareciendo en dieciocho pacientes (16,5%), de los que cinco necesitaron tratamiento con antidepresi-

**Tabla III.** Toxicidad hematológica del peginterferón alfa

Grado de toxicidad	PEGINF alfa 2a + RBV		PEGINF alfa 2b + RBV	
	N	%	N	%
<b>Neutropenia*</b>				
Grado 1 (< LIN-1.500/mm <sup>3</sup> )	20	24,69	11	39,28
Grado 2 (1.500-1.000/mm <sup>3</sup> )	25	30,86	11	39,28
Grado 3 (1.000-500/mm <sup>3</sup> )	24	29,62	5	17,85
Grado 4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	1	1,23	0	0
<b>Trombocitopenia**</b>				
Grado 1 (< LIN-75.000/mm <sup>3</sup> )	43	53,08	13	46,4
Grado 2 (75.000-50.000/mm <sup>3</sup> )	4	4,94	3	10,71
Grado 3 (50.000-25.000/mm <sup>3</sup> )	6	7,40	0	0

LIN: límite inferior de normalidad. Se realizó el contraste de hipótesis para variables cualitativas, con test exacto de Fisher para celdas con  $n < 5$ , siendo significativo con  $p < 0,05$  de forma bilateral, para comparar los resultados de ambos peginterferones.

\* $p = 0,72$  diferencia de neutropenia: 10,01% (IC 95%: -20%; +0,13);

\*\* $p = 0,7$  diferencia de trombocitopenia: 12,29% (IC 95%: -12,76%; +29,34).

vos. Otras alteraciones psiquiátricas fueron: irritabilidad ( $n = 7$ ) e insomnio ( $n = 3$ ), no siendo necesario iniciar tratamiento en ningún caso.

### Otras reacciones adversas

Han sido reacciones adversas de menor incidencia: la aparición de erupción en la zona de administración del peginterferón ( $n = 11$ ), la caída del pelo ( $n = 6$ ), vómitos ( $n = 4$ ), alteraciones tiroideas ( $n = 2$ ), picores ( $n = 2$ ), intensificación de psoriasis ( $n = 2$ ), hipertensión arterial ( $n = 1$ ) y parestesias ( $n = 1$ ).

### Actuaciones farmacéuticas

Se realizaron 388 actuaciones farmacéuticas (AF) con un grado de aceptación del 95%, de las que el 30% fueron aceptadas con modificación por parte del médico responsable o por parte del paciente. Las AF que se muestran en la tabla IV representan el 91,24% de las realizadas.

El 8,76% de AF realizadas restantes fueron suspender medicamentos, clarificar y/o confirmar prescripciones, etc.

### DISCUSIÓN

Dada la elevada probabilidad de desarrollar morbilidad farmacoterapéutica por efectos adversos al iniciar el tratamiento antiviral se ha considerado que todo paciente que iniciaba el tratamiento tenía un PRM potencial de seguridad. Esto concuerda con el hecho de que los PRM de seguridad y del tipo de reacción adversa se hayan identificado en el 99,01% de los pacientes. Las otras categorías de PRM se han identificado en un número

Tabla IV. Distribución de las AF realizadas

Categoría de la AF	Tipo de AF	Nº	% (IC 95%)
Preventiva	Prevenir efectos adversos	160	41,23 (36,33-46,12)
Educativas	Proveer de información al paciente o cuidador	155	39,95 (35,07-44,82)
Recomendación farmacoterapéutica	Modificar dosis/intervalo terapéutico	34	8,76 (5,90-11,57)
	Iniciar tratamiento	5	1,28 (0,11-2,39)

menor de ocasiones, siendo los de *indicación* los segundos en frecuencia. Esto se debe al hecho de que los efectos adversos que aparecen pueden prevenirse en parte con la introducción de otros medicamentos. Así, para la prevención del síndrome pseudogripal en todos los pacientes se realizó una AF de recomendación farmacoterapéutica, al indicarles la toma de 1 gramo de paracetamol media hora antes de la administración del peginterferón. Sin embargo, en ocho pacientes fue necesario realizar de nuevo esta recomendación farmacoterapéutica para prevenir la aparición de dicha morbilidad. En dos ocasiones se recomendó al médico responsable la posible introducción de terapia antidepressiva al identificar síntomas depresivos. A un paciente se le indicó (previa consulta con el médico responsable) la toma de un antihistamínico, además de la administración de productos de parafarmacia para reducir el prurito producido por las erupciones que aparecieron durante el tratamiento.

### Toxicidad hematológica

La incidencia de anemia inducida por ribavirina ha sido menor en nuestros pacientes (10,09%) en comparación con otros trabajos publicados. Así, en un estudio realizado por Jacobson y cols.<sup>13</sup> con 362 pacientes, la anemia inducida por ribavirina se presentó en un 47% de los pacientes, existiendo diferencias estadísticamente significativas con nuestros resultados ( $p < 0,05$ , IC 95% para la diferencia de dos proporciones de  $\pm 0,0781$ ). En este mismo trabajo se indica que al 25% de estos pacientes se le prescribió una reducción de dosis de ribavirina, mientras que en nuestros pacientes esta situación se dio en el 63,6%. Algo similar sucede en otro estudio con 160 pacientes de Arase y cols.<sup>14</sup>, donde el 23,12% de los pacientes desarrolló anemia, existiendo también diferencias estadísticamente significativas con nuestros resultados ( $p < 0,05$ , IC 95% para la diferencia de dos proporciones de  $\pm 0,0879$ ), y necesitando todos una disminución en la dosis de ribavirina.

Según la bibliografía, se debe modificar la dosis de peginterferón cuando el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 750 células/mm<sup>3</sup> de sangre, lo que equivale a neutropenia de grado dos o mayor. En los pacientes con

peginterferón alfa 2a se dio esta situación en el 61,73% de los pacientes, resultado con diferencias estadísticamente significativas a los publicados en la ficha técnica del peginterferón alfa 2a<sup>15</sup> y en trabajos como el de Puoti y cols.<sup>16</sup> (48%,  $p < 0,05$ ) o de Fried y cols.<sup>17</sup> (20%,  $p < 0,05$ ). En los pacientes con peginterferón alfa 2b, el 57,14% presentó un recuento absoluto de neutrófilos menor de 750 células/mm<sup>3</sup>, y al igual que sucede con el peginterferón alfa 2a, la incidencia de neutropenia fue superior a la publicada en su ficha técnica<sup>18</sup> (26%,  $p < 0,05$ ) y a los datos publicados por McHutchison y Fried<sup>19</sup>, donde el 20% de los pacientes llegó a presentar un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 750 células/mm<sup>3</sup>.

Las razones de esta discrepancia pueden ser varias. Por un lado, los datos de las fichas técnicas son los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos, mientras que nuestro estudio se ha realizado en el ámbito de la práctica diaria, por lo que son difícilmente comparables. Con respecto a los otros trabajos, estas diferencias pueden ser explicadas debido a que alguna característica de las poblaciones de enfermos podría ser distinta (grado de fibrosis hepática, evolución de la enfermedad, etc.). A pesar de la reducción en el recuento absoluto de neutrófilos observado, en ninguno de nuestros pacientes se constató la presencia de infecciones bacterianas ni fúngicas.

Debido a su efecto supresor sobre la médula ósea, el interferón puede producir trombocitopenia, pero teniendo en cuenta que se han dado casos de trombocitopenia autoinmune asociada a la infección por el virus VHC<sup>20</sup> y que la disfunción hepática que se da en los pacientes con cirrosis y con altos grados de fibrosis que contribuyen también al descenso de plaquetas, es difícil asignar la aparición de trombocitopenia al efecto del fármaco. En nuestro trabajo se observa que ha aparecido trombocitopenia ( $< 75.000$  células/m<sup>3</sup>) en un 18,7% mientras que en los datos publicados por Curry y cols.<sup>21</sup>, sólo el 4% ( $p < 0,05$ ) de los pacientes ha tenido menos de 75.000 células/m<sup>3</sup>. Aunque en los pacientes con trombocitopenia de grado dos y tres se ha reducido la dosis de peginterferón y se ha llegado a interrumpir el tratamiento, debido a que estos pacientes presentaron también neutropenias de grado dos y tres, no podemos afirmar que estas modificaciones del tratamiento se deban a la trombocitopenia.



No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la neutropenia y/o trombocitopenia producida por el peginterferón alfa 2a comparado con el peginterferón alfa 2b.

### Síndrome pseudogripal

Es el efecto adverso que ha aparecido con más frecuencia (99%), existiendo diferencias estadísticamente significativas con los resultados obtenidos por Carnicer y cols.<sup>22</sup> (81%,  $p < 0,05$ ) y los datos mencionados en las fichas técnicas de los medicamentos. La fatiga y la fiebre son los síntomas relacionados con este síndrome que se han dado con mayor frecuencia. La sensación de fatiga se ve aumentada en los pacientes con anemia. Con respecto a la fiebre, sólo un 11% de los pacientes ha tenido episodios febriles de más de 38 °C, porcentaje menor que en los datos de las fichas técnicas del peginterferón alfa 2a (40%,  $p < 0,05$ ) y 2b (46%,  $p < 0,05$ ), así como en los datos obtenidos en los trabajos de McHutchison y cols. (43%,  $p < 0,05$ ). Esta baja incidencia de episodios febriles moderados se puede deber a la recomendación de toma de paracetamol como medida profiláctica (AF de recomendación farmacoterapéutica y preventiva). Esto, a su vez, previene la aparición de otros síntomas del síndrome pseudogripal como el dolor de cabeza o la artralgia. En general, dado el carácter prevenible de los signos y síntomas asociados al síndrome pseudogripal, las AF de tipo preventivas se han centrado en prevenir este efecto adverso, dada la importancia que tiene en la adherencia al tratamiento.

### Pérdida de peso

Las recomendaciones nutricionales realizadas a los pacientes ya desde la entrevista inicial, y el seguimiento que se realiza en relación a las pérdidas de peso en las posteriores entrevistas que tienen con el farmacéutico han permitido que sólo el 7,4% de los pacientes haya perdido más del 10% de su peso (grado dos de toxicidad) a lo largo del tratamiento. En general, la pérdida de peso que se ha dado en nuestros pacientes (22%) es similar a la descrita en las fichas técnicas del peginterferón alfa 2a (16%,  $p > 0,05$ ) y peginterferón alfa 2b (29%,  $p > 0,05$ ). En ningún caso se han produ-

cido PRM de sobredosificación al ajustarse la dosis de los fármacos cada vez que había modificaciones significativas en el peso.

### Depresión

Ha sido la alteración psiquiátrica de mayor frecuencia de aparición, identificándose en dieciocho pacientes, de los que cinco necesitaron terapia antidepresiva. En los pacientes que desarrollaron depresión por el tratamiento antiviral se han identificado PRM de adherencia por incumplimiento, tanto potenciales (en cinco ocasiones) como reales (en un paciente). Otras alteraciones psiquiátricas que se han producido han sido la irritabilidad y el insomnio, aunque se han identificado en un menor número de ocasiones. Estos resultados no concuerdan con los publicados en los ensayos clínicos y en otras publicaciones comentadas anteriormente, donde el insomnio y la irritabilidad son alteraciones psiquiátricas incluso más frecuentes que la depresión. La información que se le da al paciente y a los familiares al inicio del tratamiento puede haber influido, comunicando sólo las que han resultado muy evidentes o molestas.

La relación PRM reales/PRM potenciales ha sido de 1,57, lo que indicaría la necesidad de acciones preventivas para disminuir el número de PRM reales. Sin embargo, bajar el valor de este indicador no es tarea fácil, ya que para ello deberíamos actuar sobre los PRM de mayor frecuencia (seguridad), y hay que tener en cuenta que parte de estos no son prevenibles, no pudiendo actuar sobre ellos.

Aún así, las AF de tipo prevenir efectos adversos y proveer de información al paciente o cuidador han sido las realizadas en más ocasiones.

La metodología *Iaser*<sup>®</sup> permite la identificación de las oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C y la prevención de morbilidad farmacoterapéutica en estos pacientes.

Los PRM identificados con mayor frecuencia han sido de seguridad y las AF realizadas han sido, sobre todo, de tipo preventivo.

La morbilidad farmacoterapéutica debida a efectos adversos es la que se ha presentado en mayor porcentaje en los pacientes. La elevada frecuencia de toxicidad hematológica en nuestros pacientes indica la necesidad de un seguimiento más intenso de los parámetros analíticos.

## Bibliografía

---

1. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997; 26: 15S-20.
2. Kowdley KV. Interferon alfa for chronic hepatitis C: how do we define cure? *Gastroenterology* 1998; 115: 501.
3. Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus. *Gut* 2003; 52: 1784-7.
4. Sherman M, Bain V, Villeneuve JP, Myers RP, Cooper C, Martin S, et al. The management of chronic viral hepatitis: a Canadian consensus conference 2004. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 715-28.
5. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-71.
6. Climente Martí M, Jiménez Torres NV, editores. Manual para la Atención Farmacéutica. 3ª Edición. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, 2005.
7. Nacional Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE), 2003. (julio 2005). Disponible en: <http://ctep.cancer.gov/>
8. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 917-29.
9. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Drug-related morbidity and mortality: the challenge for pharmaceutical care. *Pharmaceutical Care Practice*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 37-72.
10. Nomura H, Tanimoto H, Kajiwara E, Shimono J, Maruyama T, Yamashita N, et al. Factors contributing to ribavirin-induced anemia. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1312-7.
11. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sul-kowsky MS, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1302-11.
12. Dieterich DT, Wasserman R, Braun 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.
13. Jacobson I, Brown R Jr, McCone J, Black M, Albert C, Dragustky M, et al. Weight based ribavirin dosing improves virologic response in HCV-infected genotype 1 African-Americans compared to flat dose ribavirin with peginterferon alfa-2b combination therapy. *Hepatology* 2004; 40: 217A.
14. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Sayito S, Kobayashi M, et al. Adequate timing of ribavirin reduction in patients with hemolysis during combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2004; 39: 1090-4.
15. Pegasys® (peginterferon alfa-2a) solution for injection package insert. Nutley NJ. Roche Pharmaceuticals, December 2002.
16. Puoti M, Babudieri S, Rezza G, Viale P, Antonini MG, Maida I, et al. Use of pegylated interferons is associated with an increased incidence of infections during combination treatment of chronic hepatitis C: a side effect of pegylation? *Antivir Ther* 2004; 9: 627-30.
17. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
18. Peg-Intron® (peginterferon alfa-2b) powder for injection package insert. Kenilworth, NJ. Schering Corp. March 2003. Accessed online July 25, 2005, at: <http://www.spfiles.com/pipeg-intron.pdf>
19. McHutchison JG, Fried MW. Current therapy for hepatitis C: pegylated interferon and ribavirin. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 149-61.
20. Pockros PJ, Duchini A, McGuillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viernes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2040-5.
21. Curry MP, Afdhal RH. Use of growth factors with antiviral therapy for HCV. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 439-51.
22. Carnicer F, Zapater P, Gutiérrez A, García A, Ruiz F, López M, en representación del grupo de estudio de la hepatitis C de Alicante. Treatment with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in patients unresponsive to previous treatments with standard interferon as monotherapy or combined with ribavirin. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 306-16.