

Relación entre la calidad de vida y la complejidad farmacoterapéutica en pacientes con hepatitis C

LAO DOMÍNGUEZ FA, GUTIÉRREZ PIZARRAYA A, MORILLO VERDUGO R

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 03/07/2022 - Fecha de aceptación: 26/07/2022

RESUMEN

Objetivos: Determinar la relación entre la calidad de vida referida por los pacientes (PRQoL) y la variación en el grado de complejidad farmacoterapéutica en pacientes infectados con el VHC que inician un tratamiento con antivirales de acción directa.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron pacientes adultos que iniciaron tratamiento para VHC con AAD en un hospital general de especialidades. La PRQoL se evaluó mediante la herramienta EuroQoL-5D-3L (cuestionario y escala visual). La PRQoL, el índice de complejidad farmacoterapéutica y la variable combinada (PRQoL<50-MRCI>11,25) se estimaron antes de comenzar y a los 3 meses después de finalizar el tratamiento con AAD.

Resultados: Se incluyeron 27 pacientes (60% hombres) con edad mediana de 57 años (49-62). Todos los pacientes pre-

sentaron respuesta viral sostenida a los 3 meses de finalizar el tratamiento. Todas las dimensiones definidas por EuroQoL-5D-3L mejoraron, a excepción de la ansiedad/depresión (estable) y la movilidad (un paciente empeoró). La PRQoL media mejoró significativamente a los 3 meses de finalizar el tratamiento (71,7±24,7 vs 82,9±19,2; p<0,05). La complejidad farmacoterapéutica disminuyó, aunque no significativamente (6,9±6,8 vs 6,2±6,1; p=0,81). No se observaron diferencias en la frecuencia de la variable combinada PRQoL<50-MRCI>11,25.

Conclusión: Existe un aumento de la PRQoL y una disminución (no significativa) del grado de complejidad farmacoterapéutica en pacientes de hepatitis C tras la obtención de la RVS. No se encontró una relación entre la variabilidad entre PRQoL y el grado de complejidad farmacoterapéutica.

Palabras clave: **Hepatitis C, calidad de vida reportada por el paciente, antivirales.**

Relationship between quality of life and pharmacotherapeutic complexity in patients with hepatitis C

SUMMARY

Objectives: To determine the relationship between patient-reported quality of life (PRQoL) and variation in the degree of pharmacotherapeutic complexity in HCV-infected patients initiating treatment with direct-acting antivirals. **Methods:** Observational, retrospective, single-center, retrospective study including adult patients initiating HCV treatment with DAAs in a general specialty hospital. PRQoL was assessed using the EuroQoL-5D-3L tool (questionnaire and

visual scale). PRQoL, pharmacotherapeutic complexity index and the combined variable (PRQoL<50-MRCI>11.25) were estimated before starting and 3 months after the end of DAA treatment. **Results:** Twenty-seven patients (60% men) with a median age of 57 years (49-62) were included. All patients had sustained viral response 3 months after the end of treatment. All dimensions defined by EuroQoL-5D-3L improved, except for anxiety/depression (stable) and mobility (one patient worsened). Mean

PRQoL improved significantly 3 months after the end of treatment (71.7±24.7 vs 82.9±19.2; p<0.05). Pharmacotherapeutic complexity decreased, although not significantly (6.9±6.8 vs 6.2±6.1; p=0.81). No differences were observed in the frequency of the combined variable PRQoL<50-MRCI>11.25.

Conclusion: There is an increase in PRQoL and a decrease (not significant) in the degree of pharmacotherapeutic complexity in hepatitis C patients after obtaining SVR. No relationship was found between the variability between PRQoL and the degree of pharmacotherapeutic complexity.

Key words: **HCV, health-related quality of life, antiviral agents.**

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) constituye en la actualidad una de las principales causas de enfermedad crónica hepática, siendo uno de los mayores problemas de salud pública. Según la OMS, se estima que en todo el mundo hay 58 millones de personas infectadas por el VHC, y que cada año se producen alrededor de 1,5 millones de nuevas infecciones, siendo las regiones más afectadas la región mediterránea oriental y Europa¹.

El objetivo principal del tratamiento farmacoterapéutico es curar la infección por VHC. Uno de los primeros tratamientos que consiguió alcanzar este objetivo resultaba de la combinación de interferón pegilado y ribavirina, con las cuales se obtenían tasas de curación cercanas al 60%. Posteriormente, hicieron aparición los primeros agentes antivirales directos (AAD), telaprevir y boceprevir, cuya introducción al tratamiento estandar permitieron curar aproximadamente al 75% de los pacientes infectados por los genotipos 1 y 4². En la actualidad, el tratamiento empleado son AAD pangenotípicos, que permiten curar a la mayoría de personas infectadas por el VHC con un tratamiento de corta duración (entre 8 y 24 semanas) según la ausencia o presencia de cirrosis.

Los primeros fármacos requerían de una mayor duración y tenían un peor perfil de efectos adversos, lo cual afectaba negativamente a la calidad de vida del paciente y, consecuentemente, a su adherencia al tratamiento³. La incorporación de los nuevos AAD ha permitido una disminución de la duración del tratamiento y una monitorización menos compleja, así como un mejor perfil de efectos adversos y un tratamiento mejor tolerado, lo que se ha traducido en un aumento de la calidad de vida en estos pacientes⁴.

Existen distintos factores en relación con la farmacoterapia tales como la polifarmacia o el tipo de tratamiento empleado que pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, son escasos los estudios que relacionan esta con la complejidad farmacoterapéutica, un factor que puede afectar a los resultados en salud obtenidos en los pacientes⁵.

El objetivo del presente estudio es determinar la relación entre la calidad de vida referida por los pacientes (PRQoL) y la variación en el grado de complejidad farmacoterapéutica en pacientes infectados con el VHC que inician un tratamiento con AAD.

MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico en el que se incluyeron pacientes que iniciaron tratamiento para VHC con AAD del 1 de enero al 31 de diciembre de 2020 en un hospital general de especialidades.

Se incluyeron todos los pacientes de ≥ 18 años que comenzaron tratamiento con cualquier AAD frente al VHC durante el periodo de estudio. Los criterios de exclusión fueron: pérdida de seguimiento y pacientes incluidos en ensayos clínicos durante el periodo de análisis.

Se recogieron variables demográficas: edad, sexo; clínicas: calidad de vida referida por el paciente (PRQoL), respuesta viral sostenida y grado de fibrosis hepática. La PRQoL se determinó mediante la herramienta EuroQoL-5D-3L (EQ-5D) en la visita de inicio y a los 3 meses posteriores al finalizar el tratamiento. Dicha herramienta se basa en la determinación de la PRQoL en base a la evaluación de 5 dimensiones o dominios del paciente en 3 grados distintos de gravedad y a una escala visual que mide el estado de salud

de los pacientes de 0 a 100, donde 0 refleja el peor estado de salud y 100 el mejor estado de salud. Se recogieron además variables farmacoterapéuticas: índice de complejidad farmacoterapéutica, número de fármacos domiciliarios previo y tras finalizar tratamiento con AAD y presencia de polifarmacia (6 o más fármacos); y de atención farmacéutica (nivel de estratificación conforme al modelo CMO)⁶.

El índice de complejidad farmacoterapéutica fue determinado mediante la aplicación Medication Regimen Complexity index (MRCI) de la Universidad de Colorado⁷. La puntuación de este índice tiene un valor entre 1,5 (tratamiento con un solo comprimido o cápsula una vez al día) y un máximo indefinido, ya que la puntuación aumenta con el número de medicamentos, la pauta y las condiciones de administración indicando las puntuaciones más altas una mayor complejidad. En el momento de realización del estudio no existía un valor a partir del cual se considerara que existía un alto índice de complejidad farmacoterapéutica. Morillo-Verdugo et al. establecieron el valor cut-off en 11,25 para pacientes VIH, por lo que se decidió establecer este mismo valor para los pacientes infectados por el VHC en nuestro estudio⁸.

Se comparó una variable combinada (PRQoL<50-MRCI >11,25) antes de comenzar y a los 3 meses después de finalizar el tratamiento con AAD.

Las variables cuantitativas se describieron mediante medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico y las categóricas como frecuencia y porcentaje. La comparación de la variable combinada se determinó mediante la prueba X² de Pearson.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del hospital donde se desarrolló la investigación (0787-n-21).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 27 pacientes (60% hombres) con edad mediana de 57 años (49-62). Las características basales de la población de estudio se muestran en la tabla 1. Todos los pacientes presentaron una respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento con los AAD. Ningún paciente requirió modificaciones en su farmacoterapia al momento de la prescripción de los AAD a excepción de uno debido a interacciones farmacológicas.

La media de n° de fármacos domiciliarios antes de comenzar el tratamiento fue 3 ± 3 ; existiendo polifarmacia en el 26,7% de los pacientes (n=8). Tras finalizar el tratamiento, aunque la media fue similar (3 ± 3) la polifarmacia se redujo a un 16,7% (n=5).

Los datos de PRQoL conforme a las 5 dimensiones evaluadas por la herramienta EQ-5D se recogen en la figura 1. El número de pacientes que afirmaron no tener ningún problema previo al inicio del tratamiento según las dimensiones evaluadas fueron: movilidad (n=27; 100%), capacidad de cuidado personal (n=21; 77,8%), afectación de las actividades diarias (n=23; 85,2%), dolor/malestar (n=18; 66,7%) y ansiedad/depresión (n=19; 70,4%). Aquellos que indicaron ningún problema a los 3 meses de finalizar el tratamiento fueron: movilidad (n=26; 96,3%), capacidad de cuidado personal (n=26; 96,3%), afectación de las actividades diarias (n=25; 92,6%), dolor/malestar (n=19; 70,4%) y ansiedad/depresión (n=19; 70,4%).

La PRQoL media al comenzar el tratamiento según la escala visual fue de $71,7\pm 24,7$ (pacientes con PRQoL<50: 25,9%; n=7), mientras que al finalizar mejoró significativa-

mente hasta $82,9 \pm 19,2$ ($p < 0,05$) (pacientes con PRQoL < 50: 14,8%; $n=4$).

La complejidad farmacoterapéutica previa al comenzar el tratamiento fue de $6,9 \pm 6,8$ (pacientes con alta complejidad: 25,9%; $n=7$) disminuyendo a $6,2 \pm 6,1$ ($p=0,81$) tras finalizar el tratamiento (pacientes con alta complejidad: 18,5%; $n=5$).

No se observaron diferencias en la frecuencia de la variable combinada PRQoL < 50-MRCI > 11,25 entre el inicio y la fecha de obtención de la RVS.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio es el primero en evaluar la variación de la complejidad farmacoterapéutica del paciente en conjunto con la calidad de vida medida con el cuestionario EQ-5D.

Los pacientes incluidos en el estudio indicaron una buena calidad de vida antes de comenzar el tratamiento según la escala visual de la herramienta EQ-5D que mejoró a los 3 meses de finalizar el tratamiento. Esto se corresponde con otros estudios que evalúan calidad de vida tras la finalización del tratamiento con AAD a diferencia de lo que ocurre con interferón con el cual se observa una disminución de esta^{4,9,10}.

Las dimensiones más afectadas según el cuestionario EQ-5D previo al inicio del tratamiento fueron la presencia de ansiedad/depresión, dolor/malestar y la capacidad de cuidado personal (figura 1). Existen otros estudios que han evaluado PRQoL mediante EQ-5D en pacientes de hepatitis C que muestran resultados similares a los nuestros coincidiendo en que la ansiedad/depresión y el dolor/malestar son los aspectos más afectados en los pacientes¹¹. A los 3 meses de finalizar el tratamiento, todos los dominios mejoraron, a excepción de la ansiedad/depresión que permaneció constante y la movilidad, en la que un paciente indicó un peor estado. Para la interpretación de estos resultados, debe tenerse en cuenta que el periodo de estudio se incluye dentro la actual pandemia por la COVID-19, que puede haber afectado en diferentes formas a dominios como ansiedad/depresión¹².

Un estudio reciente determinó que aquellos pacientes que alcanzan RVS indican una mayor PRQoL que aquellos que no¹³. En nuestra población de estudio todos los pacientes alcanzaron RVS a los 3 meses, por lo que no nos es posible realizar conclusiones en este sentido. No obstante, la PRQoL tras alcanzar la RVS sí que fue alta y mayor respecto a la obtenida previa al comenzar el tratamiento.

Un porcentaje significativo de pacientes presentaron una complejidad farmacoterapéutica alta antes y tras la finalización del tratamiento con AAD. No obstante, tanto el porcentaje de pacientes con un grado de complejidad farmacoterapéutica alta como la polifarmacia se redujo tras la finalización del tratamiento con AAD. Aunque este dato podría sugerir una mejora en el estado del paciente, es más probable que esta pueda deberse a una combinación de factores entre los que podrían encontrarse la optimización del tratamiento farmacoterapéutico del paciente tras su paso por el hospital.

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

| | | 5 | % |
|---------------------------|--------|------------|-------|
| Edad mediana (RIQ) | | 57 (49-62) | |
| Sexo | | | |
| | Hombre | 18 | 66,7 |
| | Mujer | 9 | 33,3 |
| AAD empleados | | | |
| Glecaprevir/pibrentasvir | | 14 | 51,85 |
| Sofosbuvir/velpatasvir | | 13 | 48,15 |
| Estratificación | | | |
| | N3 | 25 | 92,6 |
| | N2 | 2 | 7,4 |
| | N1 | 0 | 0 |
| RVS3 | | 27 | 100 |
| Grado de fibrosis* | | | |
| | F0 | 4 | 14,81 |
| | F1 | 7 | 25,93 |
| | F2 | 2 | 7,407 |
| | F3 | 3 | 11,11 |
| | F4 | 9 | 33,33 |

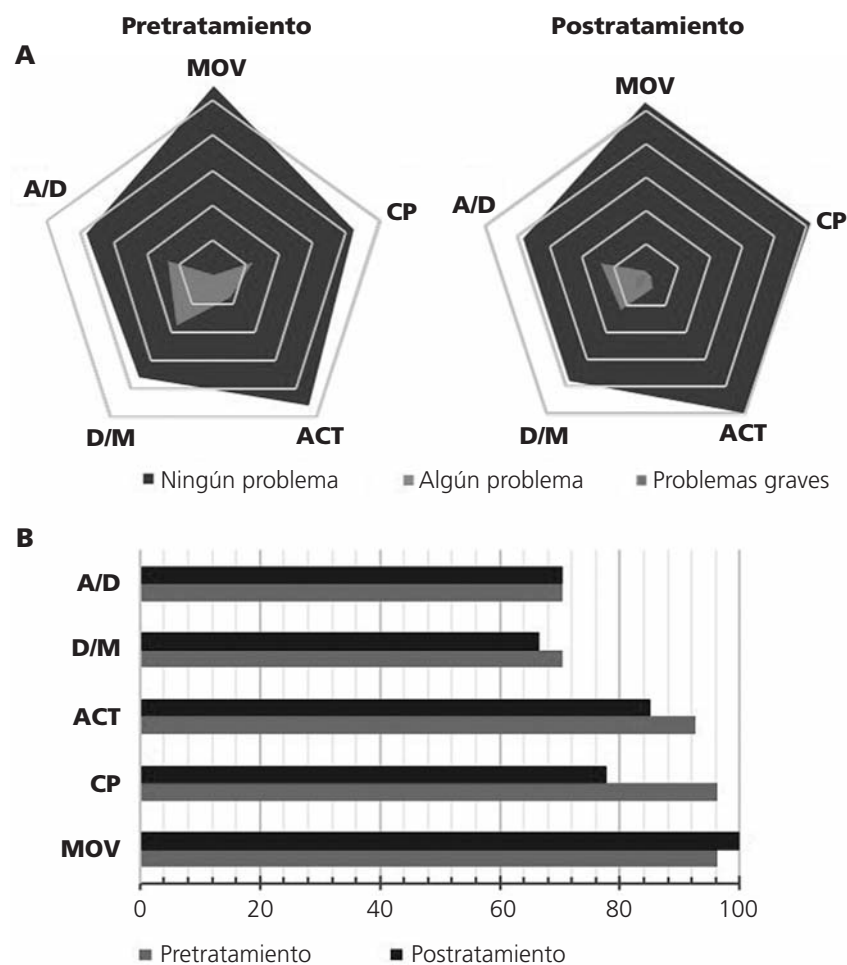
*No se pudieron obtener los datos de fibrosis hepática de 2 pacientes. RIQ: rango intercuartílico; RVS3: respuesta viral sostenida a los 3 meses.

En nuestro análisis entre la variabilidad de la PRQoL y el grado de complejidad farmacoterapéutica de los pacientes, definida como la variable combinada PRQoL < 50-MRCI > 11,25 el resultado obtenido fue la no relación entre dichas variables.

Respecto a las limitaciones, un aspecto que podría considerarse es la no determinación de un tamaño de muestra determinado. No obstante, el presente estudio no es intervencionista y se basa en la práctica clínica real.

Por otro lado, como ya se ha comentado anteriormente, el estudio se enmarca dentro de la pandemia por la COVID-19 y no se ha evaluado la presencia de otras comorbilidades que afecten a los pacientes.

Por lo que a nosotros respecta, no existe otro estudio que valore a la vez PRQoL y el grado de complejidad farmacoterapéutica previo al inicio y tras la finalización del tratamiento para la hepatitis C. Un mayor grado de complejidad farmacoterapéutica y un empeoramiento de la PRQoL medida con EQ-5D se ha relacionado de forma independiente con un mayor número de hospitalizaciones, reingresos y peor adherencia a la medicación⁷. En este sentido, la aportación de más estudios que valoren estos parámetros podría ayudar a esclarecer con más detalle los factores relacionados con la farmacoterapia, así como los resultados en salud obtenidos de estos pacientes.

Figura 1. Datos obtenidos de las 5 dimensiones del EQ-5D de la población de estudio

A: Gráficas radiales de las dimensiones evaluadas antes de comenzar y a los 3 meses de finalizar el tratamiento con AAD. B: Porcentaje de población sin ningún problema según las dimensiones del EQ-5D.

MOV: movilidad, CP: cuidado personal, ACT: actividades diarias, D/M: dolor/malestar, A/D: ansiedad/depresión.

Como conclusión, existe un aumento de la PRQoL y una disminución del grado de complejidad farmacoterapéutica en pacientes de hepatitis C desde previo al inicio del tratamiento con AAD y tras la obtención de la RVS. No se encontró una relación entre la variabilidad entre PRQoL y el grado de complejidad farmacoterapéutica.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun.* mayo de 2019;20(5):436-46.

- Marcellin P, Chousterman M, Fontanges T, Ouzan D, Rotily M, Varastet M, et al. Adherence to treatment and quality of life during hepatitis C therapy: a prospective, real-life, observational study. *Liver Int.* abril de 2011;31(4):516-24.

- Fagundes RN, Ferreira LEV de C, Pace FH de L. Health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C with therapy with direct-acting antiviral agents interferon-free. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237005.

- Contreras-Macías E, Gutiérrez-Pizarra A, RobustilloCortés MA, Morillo-Verdugo R. High level of medication regimen complexity index correlate with worse quality of life in people living with HIV. *Rev Esp Quimioter.* abril de 2021;34(2):93-9.

- Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, DeMiguel-Cascón M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp.* 1 de mayo de 2017;41(3):346-56.

- Alves-Conceição V, Rocha KSS, Silva FVN, Silva R de OS, Cerqueira-Santos S, Nunes MAP, et al. Are Clinical Outcomes Associated With Medication Regimen Complexity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* abril de 2020;54(4):301-13.
- Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor Paz M, Lozano de León Naranjo F, Almeida González CV. Determination of a cutoff value for medication regimen complexity index to predict polypharmacy in HIV+ older patient. *Rev Esp Quimioter.* octubre de 2019;32(5):458-64.

- Ragusa R, Bertino G, Bruno A, Frazzetto E, Cicciu F, Giorgianni G, et al. Evaluation of health status in patients with hepatitis c treated with and without interferon. *Health Qual Life Outcomes.* 17 de enero de 2018; 16:17.

- Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and

EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* septiembre de 2014;40(6):676-85.

- Huang R, Rao H, Shang J, Chen H, Li J, Xie Q, et al. A cross-sectional assessment of health-related quality of life in Chinese patients with chronic hepatitis c virus infection with EQ-5D. *Health Qual Life Outcomes.* 15 de junio de 2018;16(1):124.

- Kunzler AM, Röthke N, Günthner L, Stoffers-Winterling J, Tüscher O, Coenen M, et al. Mental burden and its risk and protective factors during the early phase of the SARS-CoV-2 pandemic: systematic review and meta-analyses. *Global Health.* 29 de marzo de 2021;17(1):34.

- Juanbeltz R, Castilla J, Martínez-Baz I, O'Leary A, Sarobe M, San Miguel R. Health-related quality of life in hepatitis C patients who achieve sustained virological response to direct-acting antivirals: a comparison with the general population. *Qual Life Res.* junio de 2019;28(6):1477-84.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.