

■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

Revisión sistemática: Evaluación de la adherencia del tratamiento de pacientes naive con hepatitis C.

Systematic review: Evaluation of adherence among treatment naïve patients with hepatitis C

C. Cano Corral¹, I. Martínez López², C. Alarcón Payer³, F. Martínez Martínez⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital SAS Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz.

²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

⁴Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Granada.

ABREVIATURAS:

VHC: Virus de la Hepatitis C; RR: Tasas de Recaídas, Riesgo relativo; PEG-IFN: Interferón pegilado; RVT: Respuesta Viroológica Temprana; RBV: Ribavirina; MF: Médico de Familia; RVS: Respuesta Viroológica Sostenida; ARN: Ácido ribonucleico; RVR: Respuesta Viroológica Rápida; IC: Intervalo de confianza.

RESUMEN

Introducción: El VHC en los seres humanos puede causar diferentes enfermedades hepáticas. La característica más significativa de la enfermedad es su alta tendencia a cronificarse.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de estudios que evalúan la adherencia en pacientes con hepatitis C tratados con PEG-IFN/RBV y si una mejor adherencia hace conseguir un mayor número de pacientes que obtengan una RVS.

Métodos: Los datos se obtuvieron mediante la búsqueda en Pubmed de revisiones sistemáticas en inglés publicadas en los últimos 5 años, empleando como palabras claves: "VHC treatment adherence", "Sustained Virologic Response". Se seleccionaron los estudios que evalúan la adherencia al tratamiento antiviral en pacientes sin coinfección con otra viremia. En una segunda búsqueda se utilizaron "telaprevir and boceprevir review".

Resultados: En especial, en los pacientes con genotipo 1, una buena adherencia aumenta significativamente RVS (63% vs 34%). Las tasas de RVS con los nuevos antivirales han logrado aumentar en relación con la terapia dual hasta un 70% en naives, 30% en no respondedores y 80% recurrentes.

Fecha de recepción: 19/01/14 Fecha de aceptación: 20/06/14

Correspondencia: C. Cano Corral
Correo electrónico: cmcc1983@hotmail.com

C. Cano Corral¹, I. Martínez López², C. Alarcón Payer³, F. Martínez Martínez⁴

Conclusión: Los pacientes con genotipo 1 deben mantener una mejor adherencia que pacientes con genotipo no 1. La interrupción del tratamiento, falta de adherencia por pérdidas de dosis de PEG-INF/RBV y los efectos adversos son los principales obstáculos para alcanzar la RVS.

Palabras claves: Hepatitis C, Adherencia, Respuesta Viroológica Sostenida (RVS)

ABSTRACT

Introduction: In human beings, HCV might cause different liver diseases. The most significant feature of this disease is its high tendency to become chronic.

Objective: To do a systematic review of several studies evaluating adherence in patients with hepatitis C who are treated with Peg-INF/RBV. In addition, it is important to know if a better adherence let get a greater number of patients who obtained an SVR.

Methods: Data were obtained by looking for Pubmed systematic reviews published in English in the last 5 years, using the following keywords: "HCV treatment adherence" and "Sustained Virologic Response." The selected studies were the ones that evaluate the adherence to antiviral therapy in patients without co-infection with another viremia. In a second search, the keywords used were "telaprevir and boceprevir review". Results: Particularly, in patients with genotype 1, a good adherence increases significantly SVR (63% vs 34%). With the new antivirals, SVR rates have increased in relation with dual therapy up to 70% in naïve, 30% in non-responders and 80 % in recurrent patients.

Conclusion: Patients with genotype 1 have to maintain a better adherence than patients with genotype no 1. Discontinuation of treatment, lack of adherence caused by PEG-INF/RBV missing doses and adverse effects are the main obstacles to achieving SVR.

Keywords: Hepatitis C, Adherence, Sustained Virologic Response (SVR)

Introducción

La infección crónica por el Virus de Hepatitis C (VHC) se caracteriza por una infección inicial, que a menudo pasa desapercibida, seguido del progreso lento de la fibrosis hepática asintomática, llegando finalmente a las etapas avanzadas de la enfermedad. Aclaramiento viral espontáneo sólo se produce en el 26% de los casos de hepatitis C aguda¹. Se reconoce que entre el 50% y el 85% de los pacientes con infección aguda por VHC desarrollan una infección crónica, de los cuales avanzan a cirrosis del 2% -20% dentro de los 20 a 30 años siguientes a la aparición de la infección. Entre el 2% y el 5% de los pacientes con cirrosis sufren insuficiencia hepática o descompensación y entre el 1% a 4% se ven afectados por el carcinoma hepatocelular cada año². Se ha demostrado que en los pacientes con infección crónica por el VHC ha disminuido la supervivencia en comparación con los individuos en los que no es espontáneo el aclaramiento viral³. El tratamiento actual de elección es la combinación de interferón pegilado (PEG-INF) alfa (2a o 2b) más ribavirina (RBV)⁴. A pesar de la aparición de la nueva tripleterapia (la asociación de un inhibidor de la proteasa oral), a medio plazo el régimen convencional seguirá siendo utilizado en los pacientes

C. Cano Corral¹, I. Martínez López², C. Alarcón Payer³, F. Martínez Martínez⁴

con genotipo 2, 3 ó 4, y en los pacientes con genotipo 1 que tienen factores de buen pronóstico (IL28B CC polimorfismo y Respuesta Viroológica Rápida). El objetivo del tratamiento siempre se centra en el logro de respuesta virológica sostenida (RVS), Este estudio tiene como objetivo conocer si una mejor adherencia hace conseguir RVS a un mayor número de pacientes

Método

Las búsquedas bibliográficas se realizaron en PubMed. Una búsqueda inicial con las siguientes palabras claves: “VHC treatment adherence”, “Sustained Virologic Response”, limitándose a revisiones publicadas en los últimos 5 años. De los treinta y cinco artículos obtenidos, se seleccionaron ocho artículos que mejor evaluaban la adherencia a la RVS en pacientes infectados con VHC sin ninguna coinfección. En una segunda búsqueda se utilizaron los términos “telaprevir and boceprevir review” poniendo como límite revisiones publicadas en los últimos meses debido a la innovación y el trabajo en curso de esta nueva terapia.

Resultados

Manejo de la hepatitis C en los no respondedores

Más del 50% de los pacientes infectados por el VHC no responden a la terapia convencional de PEG IFN / RBV. Sin embargo, no responder a un tratamiento no es sinónimo de fracaso de la terapia, a menudo es beneficioso iniciar nuevamente el tratamiento.

La duración del tratamiento en los pacientes con genotipo 2 ó 3

En un meta-análisis de 6 estudios con un total de 2.434 pacientes, que se realizó para determinar si la duración del tratamiento puede reducirse en pacientes con Respuesta Viroológica Rápida (RVR), se recogieron datos sobre la RVS y las tasas de recaída (RR). Se obtuvo una odds ratio (IC 95%) para la RVS 0,54 (de 0,35 a 0,85, p = 0,008) y RR 3,12 (1,99 a 4,91, p <0,00001) a favor de las 24 semanas de tratamiento.

Peginterferón y ribavirina en el VHC: mejora RVS

La tasa de curación PEG-INF/RBV puede mejorarse mediante una mejor formación de los profesionales de la salud para identificar y resolver las condiciones que afectan negativamente a los resultados de la terapia. Un enfoque específico ha demostrado ser la prevención y/o tratamiento temprano de los efectos secundarios comunes de la terapia: anemia, citopenias y depresión. En pacientes determinados, sobre todo en función de su genotipo, un aumento en la dosis de ribavirina ó PEG-INFN puede aumentar las tasas de RVS.

Adherencia a la terapia combinada: Importancia del Profesional

La preparación del tratamiento con el paciente y con un equipo multidisciplinar, el establecimiento de objetivos sucesivos y el valor predictivo terapéutico de Respuesta Viroológica Temprana (RVT), promueve una mejor adherencia.

Problemas psiquiátricos en pacientes infectados con hepatitis C

Síndromes psicopatológicos que ocurren con mucha frecuencia durante el tratamiento son características atípicas que pueden complicar el reconocimiento con criterios de diagnóstico estándar. A pesar de la alta prevalencia de VHC en pacientes con trastornos psiquiátricos, estos problemas a menudo conducen a la exclusión de los pacientes que reciben tratamiento, privándolos de los beneficios del tratamiento⁵

C. Cano Corral¹, I. Martínez López², C. Alarcón Payer³, F. Martínez Martínez⁴

Extensión del tratamiento en pacientes con genotipo 1 con respuesta tardía

En un metaanálisis de 7 ensayos, emplearon en 5 ensayos la definición de respondedores lentos como aquellos pacientes con una reducción >2 log de ARN viral en la semana 12, pero indetectable después de 24 semanas de tratamiento y dos ensayos incluyeron a pacientes con respuesta lenta, definidos como aquellos con ARN-VHC detectable después de 4 semanas de tratamiento.

Sin embargo, la extensión del tratamiento a 72 semanas aumentó RVS según las dos definiciones (71/217 (32,7%) frente a 52/194 (26,8%), el riesgo relativo (RR) 1,43, intervalo de confianza (IC) del 95% 1,07 a 1,92, P=0,02, I (2) =8% y el 265/499 (53,1%) frente a 207/496 (41,7%), RR (1,27), IC del 95%: 1,07 a 1,50, P =0,006, R (2) =38%, con una diferencia de riesgo de 0,11. El número de participantes que experimentaron una recaída virológica fue menor en los grupos que habían sido tratados durante 72 semanas, con ambas definiciones (27/84 (32,1%) frente a 46/91(50,5 %), RR 0,59, IC del 95%: 0,40 a 0,86., P =0,007, R (2) =18% 3 ensayos en el otro 85/350(24,3%) frente a 146/353(41,4%), RR 0,59, 95% CI: 0,47, 0,73, P <0,000001, R (2) =0% La duración del tratamiento no afectó significativamente la adherencia (247/279 (88,5%) frente a 252/274(92,0%), RR 0,95, IC del 95% : 0,84 a1,07,P=0,42, I (2) =69% ⁶

Nueva triple terapia: Telaprevir, Boceprevir

Actualmente, Boceprevir y Telaprevir, dos inhibidores de la proteasa NS3/4A primera generación en pacientes infectados con el genotipo1, en combinación con PEG-IFN/RBV, mejoran las tasas de RVS de 25-31% en no tratados previamente, en un 40-64% en las recaídas anteriores, en un 33-45% en respondedores parciales y 24-28% en pacientes tratados previamente con respuesta nula ⁷. Estos nuevos antivirales, obtienen aumentos de aproximadamente el 70% en naives, 30% en los pacientes con respuesta nula, y hasta el 80% en recurrente⁷.

El papel crítico de la adherencia en la nueva terapia triple

En los estudios de dosis- adhesión, la adhesión varía desde 66 hasta 89% y en el promedio intervalo de dosis de adherencia desde 5% a 53%⁸ se demostró que RVS disminuyó cuando los pacientes tenían menos del 60% dosis-adhesión.

Discusión

La adherencia a la terapia de combinación es un factor clave para el éxito de la terapia en los pacientes infectados por el VHC. El tratamiento actual para los pacientes infectados con el VHC es PEG-IFN/RBV, en el caso de los pacientes con genotipo 2 ó 3 el tratamiento estándar es PEG-IFN y RBV 800 mg/día durante 24 semanas. Según los datos recogidos en el metanálisis, la reducción de la duración del tratamiento de 12 a 16 semanas, en los pacientes con genotipo 2 ó 3 se asocia con una menor tasa de RVS y mayor RR ⁹.

La duración estándar del tratamiento para los pacientes con genotipo1es de 48 semanas. En este grupo de pacientes, una buena adherencia aumenta significativamente la tasa de RVS: 63% en comparación con el 34% cuando la adherencia es pobre¹¹.La duración del tratamiento puede acortarse en pacientes con niveles indetectables de ARN del VHC después de 4 semanas de tratamiento, por otra parte, los pacientes con respuesta tardía virológica pueden beneficiarse de un tratamiento prolongado¹⁰

Una estrategia empleada en el caso de pacientes no respondedores incluye repetir el patrón clásico, con un régimen de medicamentos incluyendo un ajuste de dosis de RBV y corrección de las comorbilidades y optimizar la adherencia⁵

C. Cano Corral¹, I. Martínez López², C. Alarcón Payer³, F. Martínez Martínez⁴

Para optimizar los objetivos a alcanzar en el tratamiento antiviral se debe evitar la reducción de dosis, mejorar la adherencia sobre todo durante las primeras 12 semanas y en especial a la RBV e interrupción prematura del tratamiento debido a eventos adversos¹¹. Uno de los efectos adversos más comunes son los síntomas psiquiátricos. Los estudios prospectivos en este ámbito suelen excluir a los pacientes con trastornos psiquiátricos y tienen diferencias metodológicas que impiden el desarrollo de directrices para el manejo de estos efectos secundarios¹².

Otra optimización del tratamiento vendría a nivel de atención primaria: un programa de entrenamiento para la hepatitis C a los médicos de familia (MF), permite un control eficaz de los pacientes tratados con el hepatólogo, la enfermera y la participación concreta de los MF en el campo de la hepatitis C¹³.

En la última década, el tratamiento estándar para el VHC ha sido la combinación de PEG-IFN/RBV. Con la introducción de la nueva triple terapia, las RVS son 75-85% en los pacientes con genotipo 2 ó 3, del 40-50% en los pacientes con genotipo 1 y 55-65% en los pacientes con genotipo 4¹⁴. Un ensayo clínico de los datos de la adhesión conseguida, sugiere que la adhesión de boceprevir¹⁵ es crucial en los pacientes que han sido tratados previamente.

Conclusiones

El enfoque de adherencia en el tratamiento de VHC se centra en evitar la interrupción prematura del tratamiento, la reducción de la dosis y las pérdidas de dosis PEG-IFN/RBV. La gestión eficaz de los efectos secundarios del tratamiento del VHC es esencial para optimizar la adherencia del paciente. Buena adherencia en pacientes con genotipo 1, aumentó RVS significativamente (63% vs 34%). Este grupo de pacientes se beneficiaría de una extensión de tratamiento a 72 semanas sin que afecte significativamente a la adherencia. Mejora de la formación de los profesionales, la preparación del tratamiento con el paciente y con un equipo multidisciplinario, el establecimiento de objetivos sucesivos y valor predictivo terapéutico de RVT, promueve la adherencia. Nuevos antivirales, telaprevir y boceprevir, en combinación con PEG-IFN/RBV obtienen aumentos de aproximadamente el 70% en naives, 30% en los pacientes con respuesta nula, y hasta el 80% en recurrente. Sin embargo, existe una mayor dificultad para la buena adherencia al tratamiento debido a la complejidad del tratamiento nuevo adoptado, nuevos eventos adversos, nuevas y todavía no conocidas interacciones con otros medicamentos. Por lo tanto, la adhesión será cada vez más importante para el éxito del tratamiento.

C. Cano Corral¹, I. Martínez López², C. Alarcón Payer³, F. Martínez Martínez⁴

Este trabajo fue presentado en X Congreso Sociedad Andaluza de Farmacéuticos Hospitalario.
 “Respuesta Viroológica Sostenida Alcanzada en pacientes con seguimiento farmacoterapéutico vs pacientes sin seguimiento farmacoterapéutico”. Póster nº 22.

BIBLIOGRAFÍA

1. Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2006; 13: 34-41
2. Bruguera M et al. Documento de consenso de la AEEH sobre el tratamiento de las infecciones por los virus de las hepatitis B y C.
3. Omland LH, Krarup H, Jepsen P et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J Hepatol.* 2010; 53: 36-42.
4. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C. June 10-12, 2002. *Hepatology.* 2002; 36 (Suppl 1): S3-S20.
5. Katz LH, Goldvaser H, Gafter-Gvili A, Tur-Kaspa R. Extended peginterferon plus ribavirin treatment for 72 weeks versus standard peginterferon plus ribavirin treatment for 48 weeks in chronic hepatitis C genotype1 infected slow-responder adult patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; Sep 12; 9.
6. Butt AA, Wagener M, Shakil AO, Ahmad J. Reasons for non-treatment of hepatitis C in veterans in care. *J Viral Hepa.* 2005; 12: 81-5.
7. Kwo P, et al. HCV SPRINT-1: Final results SVR 24 Boceprevir plus PegIFN Alpha-2b/Ribavirin HCV 1 Treatment Naive Patients [4]; The 44th Annual Meeting fo the European Association for the Study of the Liver; Copenhagen. April 22 to 26, 2009
8. Weiss JJ, Alcorn MC, Rabkin JG, Dieterich DT. The critical role of medication adherence in the success of boceprevir and telaprevir in clinical practice. *J Hepatol.* 2012 Feb; 56(2):503-4.
9. Singal AK, Anand BS. Tailoring treatment duration to 12 to 16 weeks in hepatitis C genotype 2 or 3 with rapid virologic response: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Sep; 44(8):583-7.
10. Ferenci P. Peginterferon and ribavirin in HCV: Improvement of sustained virologic response. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22(6):1109-22.
11. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38: 645-652
12. Jacobson IM. Treatment options for patients with chronic hepatitis C not responding to initial antiviral therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:921-930.
13. Wartelle-Bladou C, Rosenthal E, Ratziu V, De Lédighen V, Lang JP, Poynard T. Adherence to pegylated combination therapy in patients with chronic hepatitis C. Importance of the hepatologist general practitioner, and nurse. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008 Mar; 32(3 Pt 2):S96-S108.
14. Alexopoulou A, Papatheodoridis GV. Current progress in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2012 Nov 14; 18(42).
15. Gordon SC, Lawitz EJ, Bacon BR, Sulkowski MS, Yoshida EM, Davis M, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virologic response among hepatitis c genotype 1 treatment-naive and peg/ribavirin treatmentfailures treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *J Hepatol.* 2011; 54:S173-S174