



COMUNICACIÓN BREVE

Relación entre adherencia a entecavir y efectividad en pacientes con hepatitis B crónica

Vanessa Romero Díaz-Maroto, Marina Sánchez Cuervo, Miguel Ángel Rodríguez Sagrado y Teresa Bermejo Vicedo

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España.

Resumen

Objetivo: evaluar la adherencia de pacientes con hepatitis B crónica que inician tratamiento con entecavir como primera línea, y relacionarla con la efectividad.

Métodos: estudio observacional retrospectivo realizado entre enero de 2007 y junio de 2013. Se incluyeron pacientes tratados con entecavir al menos durante un año. Se consideró un paciente adherente si la adherencia media era $\geq 95\%$. Se evaluó la respuesta virológica (ADN VHB $< 20\text{UI/ml}$ mediante la reacción en cadena de la polimerasa), bioquímica (normalización de alanina aminotransferasa [AAT]) y serológica (pérdida del antígeno de superficie [HBsAg]) a los 12 meses.

Resultados: se incluyeron 85 pacientes. La adherencia media fue 94,2 (DE 12,8)%. El 85,7% de los pacientes adherentes lograron respuesta virológica vs. el 71,4% de los de no adherentes (OR:2,40; IC95%:0,60–9,54; $p=0,19$).

El 87,9% de los pacientes adherentes y el 85,7% de los no adherentes normalizaron niveles de AAT (OR:1,21; IC95%:0,22–6,60; $p=0,56$). Solo dos pacientes adherentes mostraron pérdida del HBsAg.

Conclusión: la adherencia media no es alta. Los pacientes sin adherencia presentan una mayor tendencia al fracaso virológico, por lo que es necesario fomentar una mejora en la adherencia a los tratamientos.

Adherence to entecavir for chronic hepatitis B and correlation with effectiveness

Abstract

Purpose: to evaluate adherence of patients with chronic hepatitis B initiated on entecavir as first-line treatment and to correlate adherence with effectiveness.

Methods: observational retrospective study performed between January 2007 and June 2013. Patients treated with entecavir for at least one year were included. A patient was considered to be adherent if median adherence was $\geq 95\%$. Virological response (HBV DNA $< 20\text{UI/ml}$ by Polymerase Chain Reaction), biochemical response (normalized level of alanine amino transferase [AAT]) and serological response (loss of hepatitis B surface antigen [HBsAg]) was assessed at month 12.

Results: 85 patients were included. The median adherence rate was 94.2 (SD 12.8)%. 85.7% of the adherent patients achieved a virological response in contrast with 71.4% of the nonadherent patients (OR:2,40; IC95%:0,60–9,54; $p = 0,19$).

87.9% of the adherent patients and 85.7% of the nonadherent patients showed normalized level of AAT (OR:1,21; IC95%:0,22–6,60; $p = 0,56$). Two adherent patients showed clearance of hepatitis B surface antigen.

Conclusion: the median adherence is not high. Nonadherent patients have a trend towards a higher rate of virological failure so it is necessary to promote improved adherence to treatment.

PALABRAS CLAVE

Hepatitis B crónica; Entecavir; Efectividad; Adherencia al tratamiento

KEYWORDS

Hepatitis B; Chronic; Entecavir; Effectiveness; Medication adherence

Farm Hosp. 2015;39(6):378-381

Farm Hosp. 2015;39(6):378-381

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vanessa.romero@salud.madrid.org (Vanessa Romero Díaz-Maroto).

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) crónica es un importante problema de salud pública. Alrededor de 400 millones de personas padecen una infección crónica por el VHB¹. Incluso en países desarrollados en los que existen programas de vacunación y disponibilidad de tratamiento eficaz, la prevalencia de la enfermedad es alta. En Europa se estima que unos 14 millones de personas presentan infección crónica por el VHB².

Actualmente se dispone de tratamiento eficaz, cuyo principal objetivo es lograr la supresión sostenida de la replicación viral, evitando la progresión de la enfermedad hepática y el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma^{2,3,4}. Para ello se dispone de varias estrategias de tratamiento: los interferones alfa, los análogos de nucleósidos (lamivudina, entecavir y telbivudina) y los análogos de nucleótidos (adefovir dipivoxil y tenofovir)^{5,6}.

Tanto la efectividad de entecavir como de tenofovir ha sido demostrada para el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica, dando lugar a una disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad⁷. En la Comunidad de Madrid, el Servicio Madrileño de Salud recomendó en el año 2013 tenofovir como primera línea de tratamiento por ser la estrategia más coste-efectiva⁸. Esto conlleva un menor número de pacientes tratados con entecavir y menos datos de efectividad y adherencia disponibles.

Dichos fármacos tienen una potente actividad antiviral, sin embargo no erradican el VHB, por lo que en la mayoría de pacientes deben ser administrados durante largos periodos de tiempo, dificultando la adherencia a largo plazo⁵. Además, la eficacia en los ensayos clínicos no siempre se corresponde con la efectividad en la práctica clínica. En el primer caso, los pacientes están altamente supervisados, normalmente presentan pocas comorbilidades y pueden encontrarse más motivados. Esto lleva a que la adherencia observada en la práctica clínica sea menor a la esperada, lo que también puede relacionarse con la efectividad del tratamiento antiviral².

Por otra parte, en los tratamientos crónicos se estima que, para obtener un buen resultado terapéutico, se necesita alcanzar adherencias superiores al 80%¹. En el caso de los antirretrovirales, es necesario un grado de adherencia superior al 95% para garantizar la eficacia⁹. En tratamientos para la hepatitis b, una adherencia menor del 100% se relaciona con una menor tasa de supresión virológica^{5,6}.

Actualmente existen pocos estudios publicados sobre el uso de análogos anti-VHB en la práctica clínica¹⁰. El objetivo de este estudio es evaluar la adherencia de pacientes con hepatitis B crónica que inician tratamiento con entecavir como primera línea, y relacionar dicha adherencia con la efectividad del tratamiento.

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años que iniciaron tratamiento con entecavir como primera línea de la infección crónica por VHB entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de junio de 2013, y se evaluó la respuesta tras un año de tratamiento. Se excluyeron los pacientes con VIH, hepatitis C o hepatitis D, así como los receptores de un trasplante hepático.

La adherencia media se definió como la proporción de días que un paciente tenía suficiente medicación para tomar el 100% de la dosis prescrita, y se calculó mediante la siguiente fórmula: adherencia media (%) = número de días de medicación dispensada / número de días entre las dispensaciones x 100. Se evaluó mediante los registros de dispensación del Servicio de Farmacia, analizándose un periodo de 12 meses desde el inicio del tratamiento.

En este caso, al igual que para el VIH, consideramos un paciente adherente cuando la adherencia media era $\geq 95\%$.

La efectividad se evaluó mediante el análisis de la respuesta virológica, bioquímica y serológica a los 12 meses de iniciar el tratamiento^{2,5,6}. Para ello, se recogieron de la historia clínica los siguientes datos: la concentración de ADN del VHB mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), los niveles de alanina aminotransferasa (AAT) y la concentración del antígeno de superficie (HBsAg) en suero. De esta forma, se consideró que un paciente presentaba respuesta virológica cuando los niveles de ADN del VHB eran indetectables por PCR (< 20 UI/ml), respuesta bioquímica cuando los niveles de AAT eran normalizados (5-40 UI/l) y respuesta serológica cuando se producía pérdida del HBsAg².

Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje. Las cuantitativas, como media aritmética y entre paréntesis su desviación estándar. Para analizar la asociación entre las variables categóricas se utiliza el test exacto de Fisher. El análisis estadístico se realiza mediante el programa SPSS versión 20 y Epidat versión 3.0.

Resultados

Se incluyó a 85 pacientes, de los cuales dos de ellos se consideraron pérdidas por no completar el año de tratamiento y no se consideraron en el análisis estadístico. El 69,9% eran hombres y la edad media fue de 51,4 (DE 15,0) años. Las características demográficas y basales de la muestra se describen en la tabla 1.

La adherencia media de toda la cohorte fue del 94,2 (DE 12,8)%. Un total de 66 pacientes (79,5%) fueron considerados adherentes mientras que 17 pacientes (20,5%) fueron clasificados como no adherentes. El 28,9% de los pacientes presentaron una adherencia del 100%. Los hombres presentaron mayor adherencia que las mujeres,

Tabla 1. Datos descriptivos y basales de la muestra

Datos descriptivos y basales	
Número total de pacientes (n)	83
Hombres (n; %)	58; 69,9
Mujeres (n; %)	25; 30,1
Edad media (años)	51,4 (DE 15,0)
18-44 (%)	37,3
45-83 (%)	62,7
Nivel medio de ADN; rango (UI/ml)	8.418; 0 - 626.625
Nivel medio de AAT; rango (UI/l)	31; 6 - 105
Pérdida HBsAg (%)	2,7

considerándose adherentes el 81,0% y el 76,0% respectivamente (OR: 1,35; IC 95%: 0,44-4,17; $p=0,40$).

En relación a la efectividad del tratamiento con entecavir, a los 12 meses el 85,7% de los pacientes adherentes alcanzaron la respuesta virológica, en contraposición con el 71,4% de los no adherentes. Estos últimos presentaron mayor riesgo de falta de supresión viral (OR: 2,40; IC 95%: 0,60-9,54; $p=0,19$), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

En cuanto a la respuesta bioquímica, el 87,9% de los pacientes adherentes y el 85,7% de los no adherentes presentaron niveles normalizados de AAT a los 12 meses del tratamiento, sin ser las diferencias estadísticamente significativas (OR: 1,21; IC 95%: 0,22-6,60; $p=0,56$).

Por último, sólo dos pacientes adherentes consiguieron respuesta serológica y ninguno de los clasificados como no adherentes, por lo que el análisis estadístico no pudo realizarse. Los resultados de adherencia, respuesta virológica y bioquímica se describen en la tabla 2.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran una adherencia moderada al tratamiento con entecavir en pacientes con VHB crónica. Una adherencia media del 79,5% no asegura una respuesta óptima al tratamiento, como ya se indicaba en el trabajo de Chotiyaputta et al.⁵.

Los resultados en nuestra cohorte muestran una tendencia que relaciona la adherencia al tratamiento con entecavir con la supresión del ADN del VHB, pese a no alcanzarse significación estadística. La importancia de la adherencia al tratamiento con análogos anti-VHB ya fue

anteriormente evidenciada por Hongthanakorn et al.¹¹, quienes demostraron que, en aproximadamente el 40% de los pacientes que presentan elevación del ADN viral, este resultado no está relacionado con resistencias a los fármacos antivirales, sugiriendo que se podría deber a la falta de adherencia. Otros autores también han puesto de manifiesto que la adherencia parece ser un factor independiente que se asocia a la supresión virológica durante el tratamiento con análogos anti-VHB^{6,12}.

En cuanto a la respuesta bioquímica y serológica, los resultados de nuestro estudio se hallan en la línea de los publicados por Scaglione SJ y Lok AS², quienes analizaron la respuesta bioquímica y serológica tras un año de tratamiento, encontrando que el 68% presentaban niveles normalizados de AAT, pero sólo el 5% pérdida de HBsAg.

Por otra parte, para evaluar la adherencia existen diferentes métodos de medida: los directos (monitorización de las concentraciones plasmáticas, análisis de la evolución clínica y datos analíticos) y los indirectos (valoración del profesional sanitario, dispositivos electrónicos, recuento de medicación, registros de dispensación de Farmacia y cuestionarios)¹⁴. En nuestro caso se emplearon los registros de dispensación del Servicio de Farmacia, uno de los métodos indirectos más utilizados en la práctica clínica¹⁵. Sin embargo este método presenta algunas limitaciones, como que la dispensación de la medicación no significa el cumplimiento correcto, y que la movilidad de los pacientes y el hecho de que compartan medicación puede dar lugar a sesgos en la valoración, generalmente por sobreestimación. Pese a ello, es un método con una sensibilidad y especificidad aceptables¹³, lo que justifica su utilización en este estudio. Así, pensamos que nuestros datos muestran una visión real de la situación actual de la adherencia a entecavir en la práctica clínica.

Otras limitaciones del estudio son su naturaleza retrospectiva, el pequeño tamaño muestral y el no haber evaluado factores que pudieran estar influyendo en la adherencia al tratamiento tales como el nivel sociocultural, efectos adversos, etc.

Finalmente, según los resultados del estudio, concluimos que la adherencia al tratamiento con entecavir no es la óptima. Aunque no se haya alcanzado significación estadística, parece existir una tendencia a una mayor respuesta virológica en los pacientes adherentes. De esta forma se evidencia la importancia de continuar fomentando la adherencia de los pacientes con VHB crónica, garantizando así la efectividad del tratamiento.

Tabla 2. Resultados respuesta virológica y bioquímica

	Adherentes (%)	No adherentes (%)	Diferencia (OR; IC 95%)
Respuesta virológica	85,7	71,4	2,40; 0,60 - 9,54
Respuesta bioquímica	87,9	85,7	1,21; 0,22 - 6,60

La adherencia media fue del 94,2 (DE 12,8)%. El 79,5% de los pacientes fueron considerados adherentes, y el 20,5% no adherentes.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Han SH, Jing W, Mena E, Li M, Pinsky B, Tang H et al. Adherence, persistence, healthcare utilization, and cost benefits of guideline-recommended hepatitis B pharmacotherapy. *J Med Econ.* 2012;15:1159-66.
2. Scaglione SJ, Lok AS. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology.* 2012;142:1360-8.
3. Martín-Mateos RM, Moreira-Vicente VF, Cuesta-López I, Rodríguez-Sagrado MA, García-Alonso FJ, González-Tallón AI et al. Adherencia y persistencia al tratamiento en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis B. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:293-4.
4. Guía Clínica AUGÉ. Manejo y tratamiento de la infección por Virus de la Hepatitis B (VHB). Serie de Guías Clínicas MINSAL, 2013.
5. Chotiyaputta W, Hongthanakorn C, Oberhelman K, Fontana RJ, Licari T, Lok AS. Adherence to nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B in clinical practice and correlation with virological breakthroughs. *J Viral Hepat.* 2012;19:205-12.
6. Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, Janssen HL, Mutimer D, Pol S et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *European Association For The Study Of The Liver. J Hepatol.* 2012;57:167-85.
7. Tujios SR, Lee WM. Update in the management of chronic hepatitis B. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29:250-6.
8. Indicadores preferentes del Contrato Programa de Atención Especializada 2013. Madrid: Servicio Madrileño de Salud, Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Farmacéuticos y Sanitarios; 2013.
9. Panel de Expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2014. Disponible en http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=407. Acceso realizado el 05 de junio de 2014.
10. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Chaung KT, Nguyen HA et al. Medication nonadherence with long-term management of patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2011;56:2423-31.
11. Hongthanakorn C, Chotiyaputta W, Oberhelman K, Fontana RJ, Marrero J, Licari T, et al. Virological Breakthrough and resistance in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogues in clinical practice. *Hepatol.* 2011;50:1854-63.
12. Sogni P, Carrieri MP, Fontaine H, Mallet V, Vallet-Pichard A, Trabut JB et al. The role of adherence in virological suppression in patients receiving anti-HBV analogues. *Antivir Ther.* 2012;17:395-400.
13. La adherencia, nuevo paradigma en la relación farmacéutico-paciente. IV Jornadas de excelencia en Farmacia Hospitalaria. Febrero de 2014.
14. Wu Y, Johnson KB, Roccaro G, Lopez J, Zheng H, Muir A et al. Poor Adherence to AASLD Guidelines for Chronic Hepatitis B Management and Treatment in a Large Academic Medical Center. *Am J Gastroenterol.* 2014. 109(6):867-75.
15. Knobel H, Polo R, Escobar I, (Coordinadores). Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización Junio de 2008). Disponible en: www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcycrc2008_adherenciaTAR.pdf (Acceso realizado el 29 de enero de 2015).