

## CARTAS AL DIRECTOR

### El legado de McHutchison y la adherencia en la hepatitis C

#### *McHutchison's legacy and adherence in hepatitis C*

*Sr. Director:*

Una adherencia o cumplimiento inadecuado y la falta de persistencia al tratamiento prescrito con mucha probabilidad lleva a un fracaso terapéutico y por lo tanto a una mayor morbilidad, así como un aumento en el uso de recursos sanitarios.

Existe una falta de uniformidad tanto en la terminología, como en los métodos de medida utilizados, que hacen difícil la comparación de los resultados de los distintos estudios, así como la extrapolación de las conclusiones de los mismos. Esta dificultad es especialmente llamativa en el caso del tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

La adherencia de los pacientes, ha sido definida por la OMS<sup>1</sup> como el grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente.

La *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, *Medication Compliance and Persistence Workgroup*<sup>2</sup>, define la adherencia o cumplimiento, como la medida en que el paciente toma la medicación tal y como le ha sido prescrita (dosis e intervalo posológico). Mientras que la persistencia hace referencia a la continuación del tratamiento en el periodo de tiempo prescrito, es decir la duración o número de días desde el inicio a la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, la adherencia hace referencia a «cómo de bien» toma el paciente el tratamiento, mientras que la persistencia indica «cuánto tiempo» toma el tratamiento. Cuando se consideran ambos aspectos se entiende mejor el comportamiento del paciente en relación a la toma de medicamentos.

En los últimos años, la adherencia ha ido aumentando su importancia en el tratamiento de la hepatitis C, de forma que se han publicado muchos estudios que evalúan la adherencia<sup>3</sup>, pero curiosamente utilizan el término adherencia «a su manera». De hecho, en la revisión

de Weiss<sup>4</sup>, se indica que la adherencia en VHC es diferente a la de VIH. Mientras que en la primera hace referencia a la reducción de dosis debido a los efectos adversos y a la suspensión precoz del tratamiento; en el VIH y en el resto de las patologías, la medida de la adherencia considera las dosis omitidas por el paciente.

Entonces, ¿por qué utilizan el término adherencia cuando no miden la adherencia? Esta confusión tiene su origen en el estudio de McHutchison<sup>5</sup> de 2002, ampliamente citado por todos los estudios posteriores sobre adherencia en VHC. El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto de la adherencia a la terapia combinada (interferón  $\alpha$ - 2b o peginterferon  $\alpha$ - 2b más ribavirina (RBV)) en la respuesta virológica sostenida (RVS). En realidad lo que calcularon fue la cantidad de fármaco administrado, considerando la cantidad de fármaco dispensado y devuelto por el paciente, así como el diario del paciente.

En este artículo se establece la famosa «regla 80/80/80». Se justificó la selección del corte del 80%, considerando que era un umbral de adherencia ampliamente utilizado en el VIH y en otras patologías crónicas. Se dividió a los pacientes en aquellos que cumplían la regla 80/80/80, que suponía recibir una dosis de RBV mayor o igual al 80% y una dosis de interferón también mayor o igual al 80% de las dosis teóricas; además de haber sido tratados al menos el 80% de la duración estimada del tratamiento. En cambio, el subgrupo de pacientes <80/<80/80, tomaron menos del 80% de la dosis de la RBV y/o el interferón, pero la duración del tratamiento también debía ser mayor del 80%. En ambos grupos el punto de corte de persistencia fue del 80%, de forma que, los pacientes que no completaron al menos el 80% de la duración del tratamiento fueron excluidos del estudio.

En dicho estudio, la RVS fue mayor en los pacientes que cumplieron la regla 80/80/80, adherencia según los autores. La razón principal para no alcanzar la regla, en más del 75% de los pacientes, fueron los efectos adversos al tratamiento. En el resto de los pacientes (<25%) las razones fueron el abandono del consentimiento, la no asistencia a citas preestablecidas y la no adherencia en ausencia de efectos adversos. Es decir, que el primer y segundo 80%, en realidad es una mezcla entre adherencia entendida como omisión de dosis, pero sobretudo la reducción de dosis por efectos adversos y el tercer 80%

hace referencia a la persistencia. Lo que realmente se midió en este estudio fue la tasa de exposición al tratamiento y no la adherencia del paciente propiamente dicha, aunque continuamente en todo el artículo utilizan la palabra adherencia para referirse a la exposición del tratamiento. Y aquí empezó la confusión.

Weiss en su revisión del 2009<sup>4</sup> recomendaba utilizar el término «exposición al fármaco» para futuros estudios. Proponían una definición de «exposición al fármaco» que abarcaba tres conceptos: persistencia (duración del tratamiento), adherencia (porcentaje de los dosis prescritas) y reducción de dosis (porcentaje de dosis original o teórica administrada). Aun así, el artículo de McHutchison tiene tal peso que se siguen publicando estudios<sup>6, 7</sup> que consideran la regla del 80/80/80 y/o un umbral de adherencia del 80%, cuando en realidad se trata de un umbral de exposición al tratamiento.

Actualmente no existe un estándar aceptado de lo que se considera una adherencia óptima en hepatitis, pero habitualmente se selecciona el 80% como corte para clasificar a los pacientes como adherentes o no, basando su justificación en el artículo de McHutchison. El estudio de Lo Re<sup>8</sup> es de los pocos que justifican la elección de un corte del 85%, por encima del cual ven que la respuesta virológica se mantiene constante.

En la revisión publicada recientemente sobre la adherencia en VHC y hepatitis b<sup>3</sup>, vuelven a puntualizar el concepto correcto de la adherencia y excluyen aquellos estudios que consideran la adherencia como reducción de dosis, entre ellos el famoso estudio de McHutchison.

Espero que estas líneas contribuyan a corregir la confusión generada en relación a la adherencia en la VHC y sirva para entender qué es adherencia y qué no lo es.

## Bibliografía

1. OMS: World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action. Switzerland: WHO; 2003.
2. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health*. 2008;11:44-7.
3. Lieveld FI, Van Vlerken LG, Siersema PD, Van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Ann Hepatol*. 2013;12:380-91.
4. Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Fishbein D. Review article: adherence to medication for chronic hepatitis C- building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:14-27.
5. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123:1061-9.
6. Alam I, Stainbrook T, Cecil B, Kistler KD. Enhanced adherence to HCV therapy with higher dose ribavirin formulation: final analyses from the ADHERE registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32: 535-42.
7. Mitra D, Davis KL, Beam C, Medjedovic J, Rustgi V. Treatment Patterns and Adherence among Patients with Chronic Hepatitis CVirus in a US Managed Care Population. *Value Heal*. 2010;13:479-86.
8. Lo Re V 3rd, Amorosa VK, Localio AR, O'Flynn R, Teal V, Dorey-Stein Z, et al. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2009;48:186-93.

Olatz Ibarra Barrueta

*Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao. Vizcaya.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.net (Olatz Ibarra Barrueta).

Recibido el 28 de junio de 2013; aceptado el 22 de julio de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2013.37.5.743