

## **TRATAMIENTO DIRECTAMENTE OBSERVADO EN UN PACIENTE COINFECTADO CON VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) Y VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) CON PROBLEMAS DE ADHERENCIA**

Enríquez Olivares, Laura; Abad Lecha, Encarnación  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

### **1) INTRODUCCIÓN**

La supervivencia de los pacientes con VIH ha aumentado considerablemente desde la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en 1996. Este aumento de la supervivencia ha generado un incremento del número de coinfectados con VHC. Por ello, en todo paciente coinfectado se debe considerar, a parte del tratamiento del VIH con independencia de los CD4, el tratamiento del VHC, ya que la respuesta viral sostenida (RVS) reduce significativamente el riesgo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático y muerte por hepatopatía; además, la RVS parece reducir el riesgo de progresión de la infección por VIH y las muertes de causa no hepática.

A la hora de elegir el antiviral de acción directa (AAD), no debe influir si el paciente es coinfectado o mono infectado, la elección del tratamiento del VHC debe ser en función del genotipo y del grado de fibrosis.

La respuesta al tratamiento con los AAD en pacientes coinfectados depende del recuento de CD4, siendo menor la respuesta al tratamiento cuanto mayor sea la inmunosupresión. Según las recomendaciones actuales no deberían iniciar tratamiento con AAD coinfectados con recuento de CD4 < 350/μl. Se ha observado en estudios que con cifras inferiores a 350/μl, se produce una recuperación inmunológica por antirretrovirales pero puede incrementarse el nivel de RNA del VHC, por lo que primero es importante obtener una recuperación inmunológica y después proceder con los AAD.

El VHC puede presentar distintos genotipos, hasta la fecha se conocen 11. El genotipo 4 constituye el 20% de los pacientes infectados en el mundo por virus C, a pesar de ello han estado poco representados en los grandes estudios de tratamiento, debido a que en Europa y más aún en Norteamérica, la proporción de pacientes con este genotipo es minoritaria.

El incumplimiento terapéutico supone un serio problema a la hora del tratamiento del VHC. La menor duración del tratamiento actual, facilita la buena adherencia requerida para la obtención de la RVS; pero la ausencia de síntomas y la existencia de condiciones especiales que suelen presentar principalmente los coinfectados (adicción activa a drogas o las relaciones sexuales de riesgo) afectan negativamente.

La adherencia al tratamiento puede evaluarse utilizando diferentes métodos. Uno de ellos es el tratamiento directamente observado (TDO), el cual consiste en observar como el enfermo ingiere la medicación, garantizando que se produce la ingesta. Podría considerarse como la forma más precisa de medir la adherencia; pero en muchos tratamientos el TDO no es factible por el hecho de tener que acudir diariamente al centro que suministra la medicación para tomarla. Por ello, en la práctica clínica real, la adherencia referida por el paciente, los registros de dispensación y recuento de fármacos por parte de los servicios de farmacia y la

cumplimentación de diarios de medicación por parte de los pacientes han sido algunos de los métodos más empleados para evaluar la adherencia. Siendo la adherencia declarada por el paciente uno de los métodos más utilizados por su simplicidad y bajo coste, pero estudios demuestran que hay una tendencia a la sobreestimación de la adherencia.

A modo de ejemplo, mencionar que la Unión Internacional contra la Tuberculosis ha potenciado el TDO, y actualmente este método constituye un eje fundamental del control de la tuberculosis, recomendándose su uso en incumplidores y en casos en los que el fracaso suponga un grave impacto en la comunidad. Las experiencias desarrolladas en instituciones penitenciarias, centros socio sanitarios, hospitales, programa de mantenimiento con metadona, comunidades terapéuticas y en equipos de tratamiento ambulatorio han sido, en general, muy positivas, pudiendo considerarse la mayoría de ellas como experiencias piloto. Se recomienda con énfasis una expansión del TDO y de sus variaciones de tratamientos supervisados o incentivados en aquellas áreas o grupos donde fuera necesario.

En el tratamiento del VIH y VHC, el TDO no puede recomendarse de forma generalizada. Sin embargo, puede tener interés y ser efectivo en pacientes con situaciones especiales (reclusos, marginación social extrema y programas de mantenimiento con metadona).

## **2) DESCRIPCIÓN DEL CASO**

### Antecedentes

Se trata de una mujer de 39 años de edad (peso 72,2 kg), sin alergias medicamentosas conocidas. Como antecedentes personales:

- VIH A1 desde 1998, HLBA57 -
- Hepatitis B pasada, Ag VHBs -, Ac VHbC +, IgM VHbC -
- Ig VHA+, Ig CMV +
- Hepatitis C crónica genotipo 4, ILB28CT, en estado de fibrosis F3 según la escala Metavir
- Meningoencefalitis herpética por virus de la varicela zóster en 2008
- Neumonía bilateral por *Streptococo pneumoniae* en 2008, neumonía bibasal por *Pneumocistis jirovecii* en 2013
- Herpes zoster L5
- Hernia de hiato
- Crisis epilépticas generalizadas
- Trastorno de la conducta y del estado de ánimo
- Síndrome de abstinencia al alcohol y tranquilizantes
- Ex adicto a drogas por vía parenteral (ADVP)
- Fumadora de 20 cigarrillos/día
- Enolismo crónico activo

### Evolución clínica

La paciente presenta un largo historial de incumplimiento y abandonos, con diversos ingresos por sintomatología del VIH.

En el último fibroscan realizado en 2014, se obtuvieron 10,7kp con una carga viral (CV) del VHC de 1.821.744 UI/ml.

En junio de 2016 se encontraba en tratamiento antirretroviral con abacavir/lamivudina/dolutegravir 600/300/50 mg cada 24 h; tras comprobar que la CV del VIH era no detectable y que la cifra de CD4 era  $> 350/\mu\text{l}$  se decidió el inicio del tratamiento de la hepatitis con la opción más sencilla disponible: sofosbuvir/ledipasvir 400/90 mg durante 12 semanas.

Antes de iniciar el tratamiento, la paciente fue citada y atendida en la consulta de pacientes externos del servicio de farmacia del hospital, donde ya conocíamos sus antecedentes de incumplimiento con el tratamiento del VIH. Se reforzó la importancia de la no omisión de ninguna dosis, con la motivación de la brevedad del tratamiento y las altas probabilidades de curación, recalando que se encontraba en una situación sin gran abanico de oportunidades.

Las secuelas de eventos previos por el VIH y la mentalidad ligeramente infantil de la paciente resultaban un impedimento para que comprendiera su situación, por lo que se intentaron dar ideas esenciales, y de esta manera logramos que se concienciara lo más posible del tratamiento y de la seriedad de realizarlo correctamente. Se programaron todas sus citas cada 4 semanas hasta el final del tratamiento, para poder seguir su evolución y reforzar la adherencia. En la siguiente cita, a las 4 semanas de iniciado el tratamiento, la paciente no acudió. Mediante llamada telefónica conseguimos hablar con ella y a los tres días acudió a la consulta disculpándose por el olvido de la cita. La paciente refirió mareo, diarrea y vómitos únicamente al inicio. Se calculó su adherencia por el método recuento de medicación siendo del 89%. La hermana de la paciente acudía como acompañante en esta segunda cita, por lo que intentamos que esta fuese una ayuda para mejorar el cumplimiento de la paciente; se ofreció a preguntarle a diario por las tomas; además desde el servicio de farmacia le instaló una alarma en el móvil que le recordaba las tomas. También se habló con su médico de la unidad de infecciosos para realizarle una analítica de control.

Fecha analíticas	CV (UI/ml)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GGT (U/l)	Bt (mg/dl)	FA (U/l)
<b>Semana 0: 07/06/2016</b>	1.821.744	67	97	228	0,5	66
<b>Semana 4: 30/09/2016</b>	<15	68	99	191	0,4	60
<b>Semana 8: 28/10/2016</b>	19	32	51	91	0,4	52
<b>Semana 12: 25/11/2016</b>	ND	44	70	112	0,4	57
<b>Semana 12 post tratamiento: 17/02/2017</b>	ND	58	99	202	0,3	57

Tabla: evolución de parámetros a lo largo del proceso.

En la PCR de la semana 4 se obtuvo una reducción de la CV de unos 5 logaritmos, pero en la semana 8 se observó un repunte virológico.

Por su trayectoria de incumplidora en el tratamiento VIH, se sospechó que este repunte obtenido en la semana 8 podía deberse al incumplimiento terapéutico del tratamiento del VHC, por lo que se decidió junto a su médico de infecciosos, realizar TDO durante el último mes de tratamiento del VHC en la consulta de infecciosos. Inició el TDO el día 31/10/2016 durante 24 días. La paciente debía acudir a la consulta de infecciosos de lunes a viernes a las 8:00 horas de la mañana a tomar su medicación. Acudió todos los días. Para evitar un fracaso virológico debido a la falta de

adherencia inicial y a que la CV en semana 8 fue positiva, se decidió prolongar el tratamiento 1 semana más hasta terminar todos los comprimidos que debería haber tomado en 12 semanas.

En la semana 12 de tratamiento ya se obtuvo una CV no detectable logrando una adherencia del 100%. El control de la CV a la semana 12 post-tratamiento sigue siendo no detectable, aún queda el último control a la semana 48 post tratamiento, previsto para el 13/09/2017.

### **3) DISCUSIÓN**

Con el avance de los antivirales se ha ido introduciendo el tratamiento en mayor número de pacientes, por lo que en 2016 se contempló la opción de tratar a esta paciente; por ser una paciente coinfectada, F3, con CV del VIH no detectable e inmunológicamente en relativo buen estado.

Uno de los grandes problemas hoy en día para el éxito de los AAD es la drogadicción y el alcoholismo crónico, y sus problemas psiquiátricos asociados. Frecuentes en personas de clase social baja, con escasos recursos económicos y en ocasiones con estructuras familiares desarraigadas o inexistentes. Por estas circunstancias el tratamiento clínico de estos enfermos en ocasiones es difícil, sobre todo cuando se asocian varios de estos factores o alguno de ellos es especialmente grave, y es aquí donde hay que diseñar estrategias especiales de actuación para poder planificar un tratamiento con AAD que sea eficaz y que el enfermo pueda llegar a cumplirlo. Por otro lado, se considera que el consumo activo de drogas es una posible variable de no adherencia, pero por el contrario, los pacientes ADVP en programas de mantenimiento con metadona muestran una adherencia similar a la de los pacientes no ADVP.

En este caso, la paciente era ex ADVP, en un entorno social complejo con sospecha de violencia de género y una discapacidad intelectual, en parte asociada a sus problemas tóxicos y a la evolución de la enfermedad por el VIH.

Hace años ingresó en un programa de deshabituación con metadona que le dio la oportunidad de reinsertarse en el mercado laboral y ponerse en contacto con el sistema de salud, beneficiándose primeramente del TARGA y posteriormente del tratamiento con AAD.

Para el tratamiento de los pacientes con VHC genotipo 4 no cirróticos, a fecha de junio de 2016, según la estrategia terapéutica de priorización para el uso de AAD en el tratamiento de la hepatitis C en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, como primera opción teníamos: Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas, paritaprevir/r + Ombitasvir + Ribavirina durante 12 semanas en no cirróticos (24 semanas en cirróticos) y Sofosbuvir + Ribavirina durante 24 semanas. Se optó por la opción más sencilla de cumplir.

El repunte virológico de la semana 8 junto con la situación personal de la paciente, sumando a que era F3 coinfectada y teniendo en cuenta la facilidad replicativa del virus cuando no hay niveles suficientes de fármaco nos llevó a contactar con el médico de infecciosos, ya que a pesar de explicarle la importancia de la adherencia siguió siendo incumplidora; tampoco resultó la ayuda por parte de la hermana ni las alarmas en el móvil; gran parte debido a que mantenía el consumo de alcohol. Por lo que planteamos el TDO, nunca antes realizado en infecciones víricas en este hospital, con

la inseguridad de que saliera adelante. La institución en la que trabajaba conocía la situación y le dio permiso para entrar más tarde al trabajo cada mañana para ir a tomar la medicación al hospital. La paciente al final fue cumplidora del tratamiento; por diversas razones comentadas anteriormente precisaba mayor atención que otros pacientes, como que alguien le viese diariamente tomarse la medicación. Esto es un ejemplo de la necesidad de promocionar la nueva metodología en atención al paciente: el modelo CMO (capacidad, motivación y oportunidad). Este modelo está basado en abordar las necesidades de los pacientes priorizándolas sobre el medicamento, que es el eje tradicional de la atención farmacéutica. El primer pilar del modelo es capacidad: identificar necesidades de los pacientes y, en base a modelos de estratificación, determinar su nivel de prioridad. El segundo pilar, motivación, está basado en trabajar por objetivos, que es diferente a hacerlo por problemas derivados con la medicación; la actuación tradicional ve al paciente en los inicios y cambios de tratamiento, pero entre tanto pueden haber ocurrido multitud de incidencias que afectan al cumplimiento de los objetivos; en este aspecto, este modelo trabaja con la entrevista motivacional, un paso más allá de la entrevista clínica. Por último, queda la oportunidad: el uso de las tecnologías de la información para hacer atención farmacéutica no exclusivamente cuando tenemos al paciente físicamente; además, tiene en cuenta que antes de acudir a la consulta, el paciente ya ha buscado previamente información sobre su enfermedad en internet.

#### **4) BIBLIOGRAFÍA**

1. González Colominas E. El cumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hepatitis C crónica, evaluación de la adherencia e importancia del abordaje multidisciplinar. Universidad autónoma de Barcelona. 2015. Disponible en: [https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2015/hdl\\_10803\\_322817/egc1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2015/hdl_10803_322817/egc1de1.pdf)
2. AEEH y SEIMC: Asociación española para el estudio del hígado y Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2016. Disponible en: [https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo\\_HepatitisC.pdf](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf)
3. Ministerio de sanidad y consumo [Internet]. Barcelona: grupo de estudio del taller de investigación en tuberculosis. 1999 [citado 28 marzo 2017]. Disponible en : [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/contingut\\_responsiu/salutAZ/T/tuberculosis/documentos\\_prof/arxius/tratamientos.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/contingut_responsiu/salutAZ/T/tuberculosis/documentos_prof/arxius/tratamientos.pdf)
4. kindelán Jaquotot J.M., Del Amo Valero J., Martín Ruiz C., Saiz de la Hoya Zamacola P., Pulido Ortega F. Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con problemática psicosocial. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2002 [citado el 29 abril 2017]; 20(supl.2):19-28. Disponible en: <http://sogaisida.org/wp-content/uploads/2010/10/Tpsico.pdf>
5. Redacción médica [Internet]. Madrid: Morillo R.; 22 diciembre 2016 [actualizado 4 abril 2017; citado 1 abril 2017]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/farmacia-hospitalaria/el-modelo-cmo-en-farmacia-de-hospital-es-factible-para-la-de-calle-1552>