

**DETECCIÓN Y SEGUIMIENTO DE LOS  
EFECTOS ADVERSOS NEUROPSIQUIÁTRICOS  
EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA  
EN TRATAMIENTO CON  
PEGINTERFERÓN ALFA-2 Y RIBAVIRINA**



**TESIS DOCTORAL**

Montserrat Masip Torné

Universidad de Granada

2015

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autora: Monserrat Masip Torne  
ISBN: 978-84-9125-588-8  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/42972>

**MEMORIA PRESENTADA POR**  
Montserrat Masip Torné  
Para optar al grado de Doctora

**DIRECTORAS**  
Laura Tuneu Valls  
Maria Antònia Mangues Bafalluy  
María José Faus Dáder

Facultad de Farmacia  
Universidad de Granada  
2015

D<sup>a</sup> **Laura Tuneu Valls**, Doctora en Farmacia,

**CERTIFICA:**

Que D<sup>a</sup> **Montserrat Masip Torné** ha realizado el trabajo de investigación titulado **“Detección y seguimiento de los efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento con peginterferón alfa-2 y ribavirina”** bajo mi dirección y que la presente memoria corresponde fielmente a los resultados obtenidos. En cumplimiento de la normativa vigente, me complace informar que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, por lo que se presenta para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Granada, Octubre de 2015.

Laura Tuneu Valls

D<sup>a</sup> **Maria Antònia Manges Bafalluy**, Doctora en Farmacia,

**CERTIFICA:**

Que D<sup>a</sup> **Montserrat Masip Torné** ha realizado el trabajo de investigación titulado **“Detección y seguimiento de los efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento con peginterferón alfa-2 y ribavirina”** bajo mi dirección y que la presente memoria corresponde fielmente a los resultados obtenidos. En cumplimiento de la normativa vigente, me complace informar que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, por lo que se presenta para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Granada, Octubre de 2015.

Maria Antònia Manges Bafalluy

D<sup>a</sup> **María José Faus Dáder**, Doctora en Farmacia, Catedrática de la Universidad de Granada,

**CERTIFICA:**

Que D<sup>a</sup> **Montserrat Masip Torné** ha realizado el trabajo de investigación titulado **“Detección y seguimiento de los efectos adversos neuropsiquiátricos en pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento con peginterferón alfa-2 y ribavirina”** bajo mi dirección y que la presente memoria corresponde fielmente a los resultados obtenidos. En cumplimiento de la normativa vigente, me complace informar que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, por lo que se presenta para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Granada, Octubre de 2015.

María Jose Faus Dáder

La doctoranda **Montserrat Masip Torné** y las directoras de la tesis **Laura Tuneu Valls**,  
**Maria Antònia Mangués Bafalluy** y **María José Faus Dáder**,

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctorando bajo la dirección de las directoras de tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Octubre de 2015.

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom.

Montserrat Masip Torné

A handwritten signature in blue ink, featuring a large initial 'L' and a long horizontal stroke extending to the right.

Laura Tuneu Valls

A handwritten signature in blue ink, with a large, stylized initial 'M' and a long horizontal stroke.

Maria Antonia Mangués Bafalluy

María José Faus Dáder

# AGRADECIMIENTOS

---

Quiero expresar mi agradecimiento a Laura, por ser la mejor maestra que he tenido, por su generosidad, energía, sabiduría, su capacidad infinita de trabajo, su creatividad y, sobretodo, por su calidad humana.

Mi agradecimiento más especial a Maria Antònia, por confiar tanto en mi, tener siempre un sí a todos los proyectos a emprender, por su entusiasmo y su ejemplo, y haber encontrado siempre en ella un apoyo incondicional.

A María José por alentarme cuando más lo necesité y sobretodo, por ser un referente. A Ana por su inestimable ayuda, paciencia infinita y ánimo.

Toda mi gratitud a Pilar, Helena y Laura otra vez, compañeras y amigas, por haberme enseñado que a las personas se las trata con respeto, amor, confianza y buen humor, a las que atendemos todos los días y al equipo que formamos cada mañana. Un auténtico placer. A Neus porque sin su capacidad de resolución, perseverancia, ánimo y sentido del humor no nos hubiéramos iniciado juntas en este mundo de la investigación asistencial.

A Xavier, Adolfo, Josep Maria y Josep por su soporte en este proyecto, enseñarme tanta clínica y trabajar en equipo para los pacientes.

A todos los residentes que atendieron a los pacientes con gran sensibilidad y aportaron también parte de los datos que conforman este estudio: Anna, Goretti, Mireia, Noé, Jan, Dani, Núria, Marta, Judit, Laura, Neus, Núria i Mar. Sois magníficos profesionales. Y a cada uno de los pacientes, que lo vivieron y sobretodo, lo compartieron.

A Ana, compañerísima en todo, gracias. A Paloma, por su sentido del trabajo e inteligencia, ha guiado este trabajo sin darse cuenta. Mi agradecimiento más cariñoso a los compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

A Dolors, que siempre me decía que se puede. Gracias también a Núria, por iniciarme en la farmacia ambulatoria con dedicación e ilusión desbordante.

A Mariona, Agnès, Elena, Emma, Meri, Míriam. A Isa y Viqui. A Pablo. A Marta, Tati, Elena, Pia, Ro. A Josep, Vicent, Inma, Migue, Laura. A Eli. A Ainhoa, Natalia, Edurne, Marta, Marlene, Carles. A May.

A Claustre, Jaumes, Pilars, Tereses, Àngel. A Àngels, Octavi, Eli. A Fifa, Pepe, Javier.

A Jose, Marc y al que está de camino.

A mi familia

# ÍNDICE

---

<b>ÍNDICE</b>	<b>17</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>19</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>23</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C</b>	<b>23</b>
<b>VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C</b>	<b>25</b>
<b>EL VIRUS DE LA HEPATITIS C</b>	<b>29</b>
<b>MORFOLOGÍA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C</b>	<b>29</b>
<b>CICLO BIOLÓGICO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C</b>	<b>31</b>
<b>VARIABILIDAD GENÉTICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C</b>	<b>34</b>
<b>GENOTIPOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C</b>	<b>35</b>
<b>FISIOPATOLOGÍA DE LA HEPATITIS C</b>	<b>37</b>
<b>HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C</b>	<b>37</b>
HEPATITIS C AGUDA	37
HEPATITIS C CRÓNICA	43
<b>TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA</b>	<b>54</b>
<b>OBJETIVO DEL TRATAMIENTO</b>	<b>54</b>
<b>VALORACIÓN DEL PACIENTE PREVIA AL TRATAMIENTO</b>	<b>55</b>
<b>CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO</b>	<b>56</b>
<b>INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA</b>	<b>57</b>
<b>OPCIONES DE TRATAMIENTO</b>	<b>58</b>
BITERAPIA CON PEGINTERFERÓN ALFA-2 Y RIBAVIRINA	58
TERAPIA TRIPLE CON PEGINTERFERÓN ALFA-2, RIBAVIRINA Y BOCEPREVIR O TELAPREVIR	68
TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN	79
TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES	92
<b>ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON PEGINTERFERON Y RIBAVIRINA</b>	<b>95</b>
<b>RELACIÓN ENTRE EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y LAS ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO</b>	<b>95</b>
<b>ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON PEGINTERFERÓN ALFA-2 Y RIBAVIRINA</b>	<b>96</b>
<b>ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA</b>	<b>98</b>
<b>RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA</b>	<b>99</b>

<b>ABORDAJE ACTUAL DE LA HEPATITIS C CRÓNICA</b>	<b>100</b>
<b>PLAN ESTRATÉGICO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD</b>	<b>100</b>
<b>ESTRATEGIA TERAPÉUTICA DE APLICACIÓN EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD</b>	<b>102</b>
<b>DICTAMEN DEL CATSALUT SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA</b>	<b>103</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>105</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>107</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>109</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>121</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>133</b>
<b>LIMITACIONES</b>	<b>141</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>143</b>
<b>PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES</b>	<b>145</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>147</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>181</b>

# ABREVIATURAS

---

**3D:** ombitasvir/paritaprevir potenciado con ritonavir y dasabuvir.

**AAD:** antivíricos de acción directa

**ADVP:** adictos a drogas por vía parenteral

**ALT:** alanina aminotransferasa

**ARN:** ácido ribonucleico

**BCV:** boceprevir

**CAMDHA:** *Consell Assessor de Medicació Hospitalaria de Dispensació Ambulatòria*

**CHC:** carcinoma hepatocelular

**CTCAE:** *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

**CV:** carga viral

**DCV:** daclastavir

**EANP:** efectos adversos neuropsiquiátricos

**EASL:** *European Association for the Study of the Liver*

**EIA:** enzimoimmunoensayo

**EMA:** *European Medicines Agency*

**EPAR:** *European public assessment reports*

**EPO:** eritropoyetina

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**G-CSF:** factores de crecimiento de colonias de granulocitos

**GHQ28:** *General Health Questionnaire-28*

**HADS:** *Hospital Anxiety and Depression Scale*

**Hb:** hemoglobina

**HCA:** hepatitis C aguda

**HCC:** hepatitis C crónica

**HTP:** hipertensión portal

**IFN:** interferón

**IMC:** índice de masa corporal

**IP:** inhibidor/es de la proteasa

**ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

**LDV:** ledipasvir

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PEGIFN:** peginterferón alfa-2

**RBV:** ribavirina

**RVL:** respuesta viral lenta

**RVP:** respuesta viral precoz

**RVR:** respuesta viral rápida

**RVS:** respuesta viral sostenida

**SNS:** Sistema Nacional de Salud

**SMV:** simeprevir

**SOF:** sofosbuvir

**TLV:** telaprevir

**VHB:** virus de la hepatitis B

**VHC:** virus de la hepatitis C

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

# RESUMEN

---

La hepatitis C crónica (HCC) es un problema de salud pública de primera magnitud por sus consecuencias a medio y largo plazo en los pacientes afectados así como el riesgo de transmisión. El tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) es curativo, fundamental para evitar el avance de la enfermedad.<sup>1</sup>

Hasta el año 2014, las opciones terapéuticas disponibles se basaban en el tratamiento con peginterferón alfa-2 (PEGIFN) y ribavirina (RBV), a pesar de que ni su efectividad ni su seguridad fuesen las óptimas. Actualmente, se dispone de varios regímenes libres de interferón (IFN), de elevada eficacia y tolerancia adecuada, que suponen un gran impacto económico en el sistema sanitario. La Guía de Práctica Clínica de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) publicada en el 2015 incluye todavía tratamientos basados en IFN.<sup>2</sup>

El tratamiento con PEGIFN y RBV presenta un elevado número de efectos adversos,<sup>3,4</sup> entre ellos, los efectos adversos neuropsiquiátricos (EANP) cuya influencia en la adherencia y la efectividad al tratamiento es aún controvertido.<sup>5-7</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar los EANP del tratamiento con PEGIFN y RBV en pacientes con HCC en la práctica clínica real, analizar los factores de riesgo asociados y determinar el impacto de los EANP en la adherencia y la respuesta al tratamiento.

El estudio tuvo lugar en la farmacia ambulatoria en coordinación con la unidad de patología digestiva y la unidad de enfermedades infecciosas de un hospital docente de nivel III.

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos con HCC que finalizaron el tratamiento con PEGIFN y RBV entre enero del 2005 y octubre del 2013. Todos los pacientes recibieron seguimiento multidisciplinar durante el tratamiento.

Los EANP se evaluaron según su gravedad, las intervenciones asistenciales realizadas para su manejo y su evolución. La aparición y seguimiento de ansiedad y depresión también se evaluó mediante cuestionarios específicos.

Se evaluaron 679 pacientes con HCC que realizaron 717 tratamientos diferentes. Durante el tratamiento con PEGIFN y RBV, se detectaron 1.679 EANP en 618 pacientes (86,2%), generando 1.737 intervenciones asistenciales.

Los EANP más frecuentes fueron mayoritariamente de gravedad leve o moderada: astenia (69,2%), insomnio (43,1%), depresión (31,1%) e irritabilidad (26,1%). De los EANP menos frecuentes, 57 (3,3%) fueron graves y 2 (0,1%) fueron de riesgo vital como ideación suicida.

Las intervenciones asistenciales realizadas para el abordaje de los EANP fueron el 48,6% medidas no farmacológicas y el 44,1% medidas farmacológicas. Requirieron medicación psiquiátrica 289 pacientes (40,3%). La disminución de dosis de PEGIFN o RBV o la discontinuación prematura del tratamiento debido a los EANP ocurrió en el 1,49% de los casos. La mayor parte de EANP (1.555, 92,6%) se resolvió sin secuelas.

Cuatrocientos pacientes (55,8%) obtuvieron la respuesta viral sostenida (RVS). En un análisis multivariado, los antecedentes psiquiátricos fueron considerados un factor de riesgo para presentar depresión, ansiedad y otros efectos adversos psiquiátricos durante el tratamiento de la HCC. La presencia de EANP no se asoció a una adherencia inadecuada ni a una RVS inferior al tratamiento.

Los EANP durante el tratamiento con PEGIFN y RBV para la HCC fueron muy frecuentes, mayoritariamente considerados de gravedad leve o moderada. Una detección precoz y un abordaje multidisciplinar fue adecuado para evitar la disminución de dosis o la suspensión prematura del tratamiento. La identificación de factores de riesgo puede ser de utilidad para determinar los pacientes candidatos a tratamientos libres de IFN.

# INTRODUCCIÓN

---

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C

La hepatitis C se considera un problema significativo de salud pública a nivel mundial.<sup>1</sup>

El número real de personas afectadas en el mundo es desconocido. Según una estimación reciente, existirían globalmente en el mundo entre 63 y 103 millones de personas con infección virémica por el virus de la hepatitis C (VHC) a partir de los datos proporcionados por diferentes países.<sup>8</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) acepta la cifra estimada de 185 millones de infectados (aproximadamente el 3% de la población mundial) en base al análisis de anticuerpos contra el VHC en diferentes regiones.<sup>9</sup> Según una revisión sistemática previa, 350.000 personas mueren cada año debido a este motivo.<sup>10</sup> Una estimación de la incidencia anual indicó que entre 3 y 4 millones de personas se infectan cada año en el mundo.<sup>11</sup>

La infección de la hepatitis C se distribuye de forma irregular en las diferentes regiones del planeta: desde una prevalencia de 3,4-3,7% en la región del Sud y el Este de Asia, equivalente a más de 50 millones de afectados, hasta el 1,2% y 1,6% de prevalencia en Latinoamérica Tropical y Sud, con más de 2,3 y 0,9 millones de infectados.<sup>10</sup>

En Europa Occidental se estima que la hepatitis C afecta a más de 10 millones de personas, siendo la prevalencia del 2,4%.<sup>10</sup> Según el informe de vigilancia de la hepatitis B y C del *European Centre for Disease Prevention and Control* se notificaron 30.607 casos de hepatitis C en 27 países europeos durante el 2012, siendo el doble de casos de sexo masculino, el 54% en la población de entre 25 y 44 años y la utilización de drogas vía parenteral la principal vía de transmisión en un 76,7%.<sup>12</sup>

-  
Recientemente se han publicado los datos epidemiológicos de la hepatitis C en España, con una prevalencia de personas con anticuerpos positivos del 1,7% (0,4-2,6%) o una media de 688.000 casos, mientras que la prevalencia de infección virémica se reduciría al 1,2% (0,3-1,8%) o una media de 472.000 casos.<sup>8, 13</sup>

En el estudio de Bruguera y Forns, publicado en el 2006, mostraba una prevalencia de personas con anticuerpos contra el VHC en España que oscilaba entre el 1,6 y el 2,6%, pudiendo haber entre 480.000 y 760.000 personas afectadas por este virus, siendo superior en zonas como Madrid y Cataluña con una prevalencia del 2,5 y 2,6%, respectivamente.<sup>14</sup> Existe una serie de limitaciones para el conocimiento de la incidencia de la hepatitis C: la mayoría de infecciones agudas no se diagnostican, no existen marcadores de infección reciente y hay una inadecuada notificación a los servicios de vigilancia epidemiológica de las comunidades autónomas, por lo que se considera que los registros de incidencia de infección por el VHC subestiman los casos reales de hepatitis C.

Hasta el año 2013, en que se consensó el documento “Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria” con el protocolo de vigilancia de la hepatitis C, la notificación de los casos de hepatitis C en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica se clasificaba como casos de hepatitis no A no B.<sup>15</sup> En el informe anual del año 2012, el Instituto de Salud Carlos III presentó una tasa por 100.000 habitantes de 1,853 en hombres y 1,690 en mujeres, siendo la media del periodo previo 2007-2011 superior tanto en el sexo masculino con una tasa de 2,030, como el femenino de 1,976. En cuanto a las defunciones comunicadas debido a hepatitis víricas (no A no B), hubo 420 casos hombres y 397 mujeres durante el 2012, inferior a la media del periodo anterior 2007-2011, en que se notificaron 457,6 hombres y 458 mujeres.<sup>16</sup>

En un análisis de la actividad y los resultados del trasplante hepático en España durante el periodo 1984-2012, muestra como la cirrosis por el VHC es la segunda causa de trasplante hepático en un 27,82% de los casos, prácticamente igual que la

-  
cirrosis alcohólica en un 27,89%, y seguido del carcinoma hepatocelular (CHC) en un 19,62% de los casos.<sup>17</sup>

En Cataluña, la *Agència de Salut Pública* publicó la tasa de incidencia del periodo 2005-2014, que oscilaba entre 0,21 y 0,62 por 100.000 habitantes. En el 2014 se declararon 37 casos situando la tasa en 0,49 por 100.000 habitantes. La distribución de la hepatitis C por grupos de edad, el de 40-49 años ha presentado una tendencia creciente durante el periodo 2011-2014 con 1,41 casos por 100.000 habitantes.<sup>18</sup>

El Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C del Sistema Nacional de Salud (SNS), publicado en mayo del 2015, presenta como primera línea estratégica cuantificar la magnitud del problema y describir las características epidemiológicas de la hepatitis C en el territorio español, habiendo realizado una encuesta de seroprevalencia en la población adulta diagnosticada en los centros hospitalarios en enero del 2015.

## VÍAS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

El VHC se transmite por la sangre o hemoderivados de personas infectadas que presenten ARN del VHC en el suero sanguíneo a través de la vía parenteral, percutánea o por la exposición de mucosas.

Actualmente, la mayoría de los nuevos casos de infección por VHC en los países desarrollados se debe al consumo de drogas por vía parenteral y al sexo entre hombres.<sup>19</sup>

### Transmisión asociada a la asistencia sanitaria

La exposición percutánea directa de un volumen importante o repetido de sangre y hemoderivados contaminados es la vía más frecuente en las personas afectadas antes de 1990.

■  
Cuando se introdujeron las pruebas serológicas rutinarias para la detección de anticuerpos del VHC en las donaciones de sangre o sus derivados, el riesgo disminuyó hasta la práctica inexistencia. Con la utilización de pruebas de detección más sensibles como es el test de amplificación de ácidos nucleicos, el riesgo residual de adquirir el VHC por transfusión sanguínea es de un caso en cada 2 millones de unidades de sangre, puesto que permite la detección de un caso en cada 230.000 donaciones.<sup>20</sup> Es por ello que, actualmente, se estima que el riesgo de transmisión del VHC en nuestro medio por esta vía es prácticamente nulo.<sup>21</sup>

Los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan una prevalencia al VHC del 1,9-84,6%, dependiendo del país, debido a la exposición percutánea a sangre contaminada inaparente.<sup>22</sup> En España, durante el periodo 1997-2001, se estimó una prevalencia de la infección por el VHC en hemodiálisis del 22%,<sup>23</sup> mientras que en el periodo 2010-2011 había disminuido hasta el 5,6%.<sup>24</sup>

Se han descrito casos excepcionales de sospecha de transmisión del VHC durante prácticas endoscópicas,<sup>25, 26</sup> sin embargo, se considera que el riesgo es muy bajo, estimado en un caso cada millón de endoscopias realizadas, que se podrían atribuir a procedimientos poco seguros.<sup>27</sup>

Las inoculaciones accidentales en el personal sanitario con agujas contaminadas de pacientes con el VHC son un riesgo bajo. En un estudio prospectivo de 4.403 profesionales sanitarios expuestos, solamente se produjo el contagio en 0,31% de los casos,<sup>28</sup> aunque en una revisión de varios estudios mostró una tasa combinada de 1,9% de 2.357 exposiciones.<sup>29</sup> El riesgo es superior cuando la herida es profunda, la aguja es canulada, contiene cierto volumen de sangre contaminada y la carga viral (CV) del paciente con VHC es elevada. En cambio, el riesgo de la exposición superficial o mucocutánea es menor, siendo improbable en el caso de agujas sólidas.<sup>30</sup>

Por otra parte, también existe la posibilidad de transmisión del VHC de profesionales sanitarios a pacientes. En el periodo 1991 y 2005, se reportó el contagio de unos 400 pacientes por este motivo, debido a dos situaciones muy diferentes: por una parte el

-  
caso accidental de cirujanos durante procedimientos invasivos de riesgo, y por otra, personal sanitario que no respetó las medidas básicas de higiene. Se consideran procedimientos invasivos de riesgo aquellos que posibiliten el contacto entre la sangre del profesional y una herida abierta del paciente, en que las manos del profesional están en contacto con objetos cortantes o punzantes. Ambas situaciones son extremadamente poco frecuentes.<sup>31</sup> Aún así, se publicó, en 2005, una serie de propuestas en que se limitaba el riesgo en este sentido.<sup>32</sup>

### Transmisión por la utilización de drogas

Utilizar material no estéril para la inyección de drogas de abuso entre los usuarios es la principal causa de transmisión de la hepatitis C en países desarrollados. Datos observacionales demuestran que con los programas de intercambio de material estéril para la inyección de drogas y la terapia de mantenimiento de deshabituación con metadona se tiende a reducir esta vía de transmisión.<sup>33</sup>

Algunos expertos consideran que proporcionar información sobre las medidas de prevención de la transmisión a los usuarios de drogas por vía parenteral como el aprendizaje de la administración segura podría ser una intervención efectiva.<sup>34</sup>

Otra vía de transmisión del VHC es compartir los utensilios para la inhalación de drogas de abuso.<sup>35</sup>

### Transmisión en el ámbito doméstico

Existe el riesgo, aunque muy bajo, de transmisión por contacto estrecho con personas que convivan con afectados de hepatitis C al compartir maquinillas de afeitar, cepillos de dientes o cualquier objeto que resulte en la exposición percutánea o de membranas mucosas con sangre infectada.<sup>36</sup>

Una exposición inaparente a sangre infectada puede ocurrir durante actividades de atención personal diversas practicadas por personal no sanitario como tatuajes, *pírcings*, manicuras o pedicuras y afeitados en barberías.<sup>37</sup>

A pesar que la presencia de ARN-VHC en la saliva de personas infectadas es directamente proporcional a la CV, estudios epidemiológicos sugieren que la capacidad infectiva del virus a través de la saliva es muy bajo. No hay evidencia de la propagación de la hepatitis C a través de besos, estornudos, agua, comida o compartiendo utensilios para beber o comer.<sup>38, 39</sup>

### Transmisión vía sexual

La transmisión del VHC por la vía sexual es poco eficiente si se compara con el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>40</sup>

Estudios observacionales indican que existe un riesgo muy bajo de transmisión por esta vía. Estudios de cohortes de parejas serodiscordantes para el VHC indicaron una incidencia de 0-2 casos de contagio por 1000 años de contactos sexuales.<sup>41, 42</sup> En parejas monógamas el riesgo de adquisición del VHC es del 0-0,6% cada año, mientras que aquellas personas con parejas sexuales múltiples o en riesgo de adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual el riesgo es de 0,4-1,8%.<sup>40</sup> En pacientes coinfectados por VIH/VHC, sobretodo hombres que practican sexo con hombres, son más propensos a transmitir el VHC a sus parejas sexuales.<sup>43, 44</sup>

La transmisión se produce seguramente por la exposición de mucosas en contacto con sangre durante prácticas sexuales de riesgo que estén desprovistas de preservativo y comporten microtraumatismos o la presencia de úlceras en las mucosas genitales. Otros factores de riesgo son el número de parejas sexuales y la serología positiva a otras enfermedades de transmisión sexual.<sup>45, 46</sup> No existe suficiente evidencia sobre la presencia de ARN-VHC en productos como el semen y las secreciones vaginales.<sup>47, 48</sup>

No se ha demostrado que las intervenciones educativas promoviendo el uso del preservativo y evitar prácticas de riesgo sean efectivas.

-

### Transmisión vertical

El riesgo de transmisión del VHC de madre a hijo es de entre el 4% y el 8% de los nacimientos de madres infectadas, mientras que en mujeres coinfectadas por VIH/VHC el riesgo se eleva a 17-25% de los nacimientos.<sup>49</sup> El riesgo de transmisión perinatal depende de la CV, y es generalmente superior en mujeres coinfectadas por VIH/VHC, y en caso de ruptura de membranas durante el parto.

La prevalencia de la infección por el VHC en la infancia varía del 0,05-0,36% en el mundo desarrollado y del 1,8-5% en países en vía de desarrollo.<sup>50</sup>

## EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

El VHC fue descrito por primera vez en 1989,<sup>51</sup> y clasificado en la familia *Flaviviridae*, género *Hepacivirus*. Anteriormente a su identificación se denominaba virus de la hepatitis no A, no B. Comparte cierta homología y organización genómica con otros miembros de su familia como el virus de la fiebre amarilla o el virus del dengue, también patógenos humanos, así como pestivirus animales.<sup>52</sup>

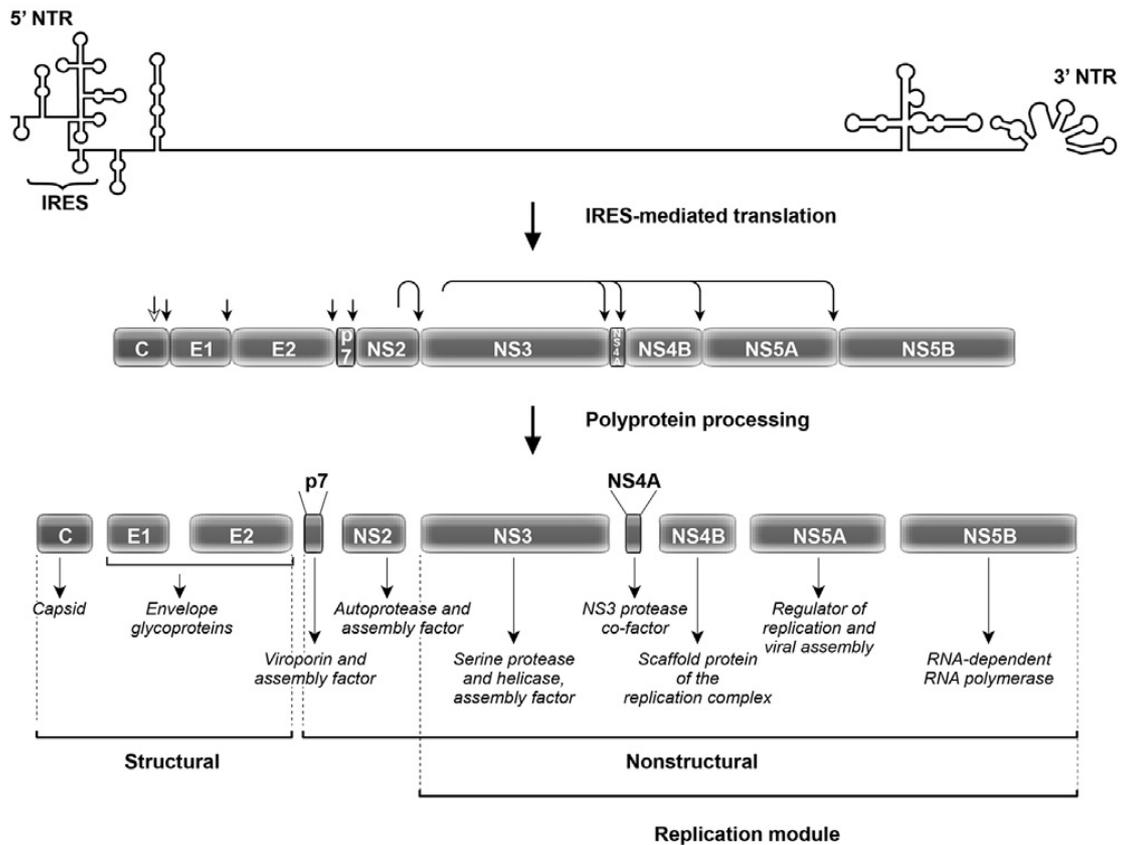
### Morfología del virus de la hepatitis C

El VHC es de pequeño tamaño, oscila entre 55 y 65 nm, contiene una única hebra lineal de ARN de 9.600 nucleótidos de sentido positivo. El genoma del virus interacciona con la proteína *core* formando la nucleocápside de 33 nm que se rodea por una membrana lipídica viral con glicoproteínas ancladas, denominadas E1 y E2.<sup>53</sup>

Debido a que los viriones circulan en títulos considerados como relativamente bajos, de  $10^3$ - $10^7$  viriones/ml, es difícil la visualización de las partículas del virus. Por lo contrario, la tasa de replicación es elevada, de  $10^{12}$  viriones cada día, siendo su semivida de 2,7 horas.

El ARN-VHC, contiene un único marco de lectura que alcanza la casi totalidad del genoma codificando una poliproteína vírica de aproximadamente 3.000 aminoácidos que, después de la traducción, genera 10 proteínas víricas.

El marco de lectura es flanqueado por el extremo 5' y el 3' del genoma del VHC no codificantes,<sup>54</sup> la región 5' de entre 332 y 342 nucleótidos precede al codón de inicio AUG de la traducción, permite la unión con el ribosoma de la célula huésped mediante el punto *internal ribosomal entry site* (IRES) para iniciar la traducción.<sup>55</sup> Esta secuencia está altamente conservada para mantener su función, por ello se ha empleado para el diagnóstico molecular. Las regiones codificantes del genoma vírico se traducen a una poliproteína precursora que por acción de proteasas víricas y del huésped se convierte en 10 proteínas virales: en el extremo N-terminal se encuentran las 3 proteínas estructurales y a continuación las 7 no estructurales según el orden siguiente: 5'C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-3'.<sup>56</sup> La proteína E2 contiene un dominio hipervariable (HVR-1), de estructura flexible que puede contener epítomos para anticuerpos neutralizantes, sometándose a una importante selección del sistema inmunitario. Las proteínas no estructurales son proteasas o están implicadas en el complejo de replicación vírica. Finalmente, esta región codificante finaliza con un codón único de terminación de la pauta. A continuación el genoma presenta una región 3' no codificante corta implicada en la replicación del ARN. En la figura 1 se representa el genoma y proteínas del VHC:



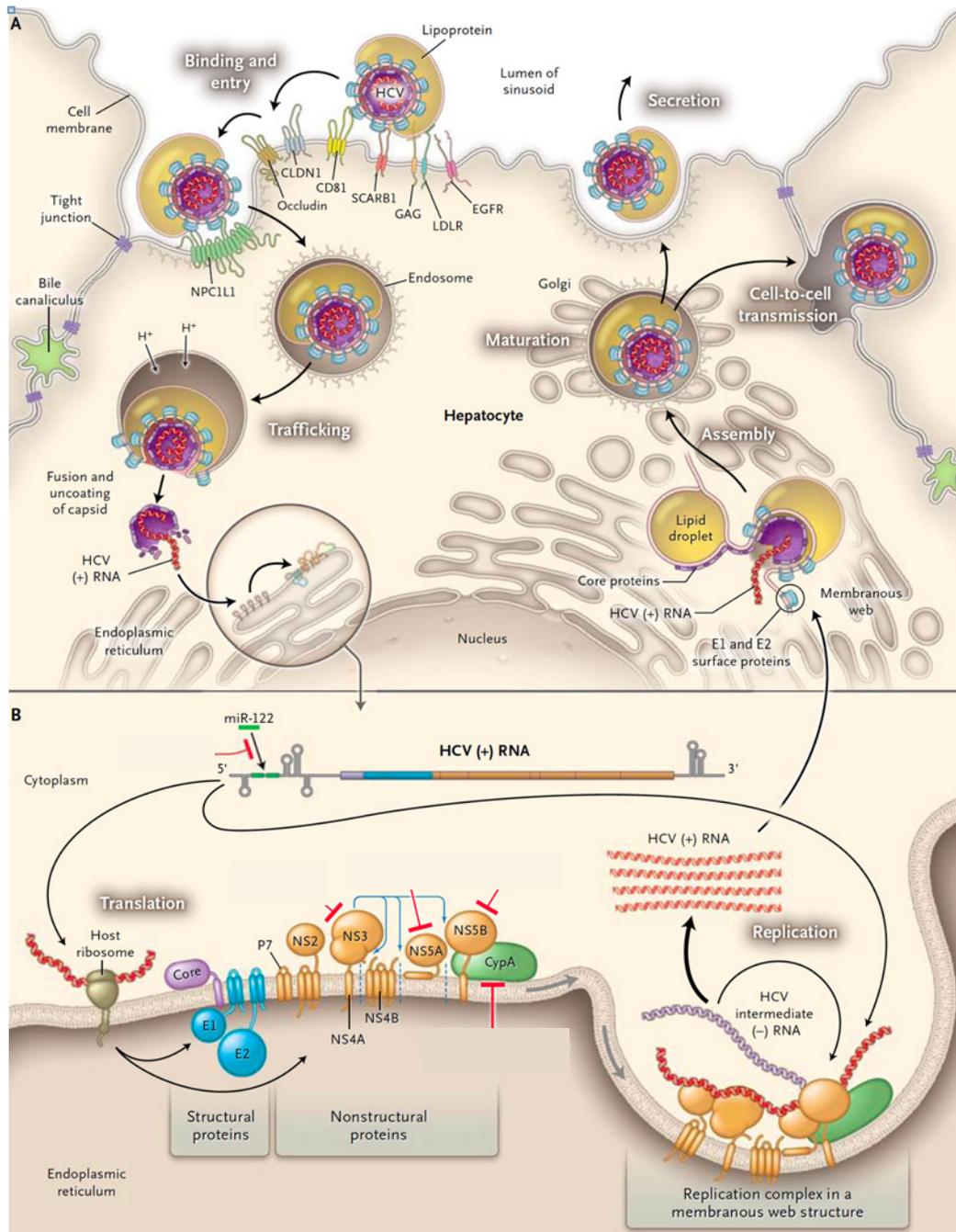
**Figura 1:** Genoma y proteínas del VHC. El genoma del VHC contiene un único marco de lectura flanqueado por regiones 5' y 3' no codificantes (NTRs). La región 5' NTR presenta el punto de entrada interna del ribosoma (IRES). Después de la síntesis, la poliproteína del VHC es dividida por proteasas codificadas por el virus y el huésped. Las flechas verticales individuales en la parte N-terminal indican la señal donde actúan las peptidasas celulares. Una división adicional para eliminar la región carboxiterminal de la proteína es mediada con una señal peptídica por una peptidasa celular, como indica la flecha vertical diferenciada. Las flechas unidas indican las divisiones realizadas por las proteasas víricas NS2 y NS3/4A. Las funciones de las proteínas se indican en la parte inferior de la figura. (De: Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle - An uptodate. Journal of Hepatology. 2014;61:S3-S13).

### Ciclo biológico del virus de la hepatitis C

Para investigar el ciclo biológico del VHC, el mecanismo de infección y la respuesta inmune del huésped ante la persistencia del virus, ha sido necesario desarrollar modelos *in vitro* en cultivos celulares adecuados y modelos *in vivo* en pequeños animales y en chimpancés, un desafío altamente complejo debido a que el VHC presenta tropismo tisular hepático y su huésped es únicamente humano.<sup>57, 58</sup>

El VHC circula por el torrente sanguíneo de los individuos afectados asociado a lipoproteínas del huésped en una estructura denominada partícula lipoviral,<sup>59</sup> alcanzando el hígado, el órgano diana del VHC, a través del endotelio fenestrado e

interaccionando con factores de unión como proteoglicanos heparansulfato y receptores como la tetraspanina CD81 de la membrana basolateral de los hepatocitos, entre otros.<sup>60</sup> El ciclo biológico del VHC se representa en la figura 2:



**Figura 2:** Ciclo biológico del VHC. A. Secuencia de propagación del VHC en el hepatocito. El virus forma complejos con lipoproteínas en el torrente sanguíneo. Los factores de entrada del VHC son el receptor SCARB1, CD81, claudina 1 (CLDN1), ocludina, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la proteína Niemann-Pick proteína 1 tipo C1 (NPC1L1). B. Productos codificados por el genoma vírico en la membrana del retículo endoplasmático. Los símbolos (+) y (-) hacen referencia a hebras positivas o negativas del genoma viral. CypA: ciclofilina A, E: glicoproteína de la envoltura, GAG: glicosaminoglicano, LDLR: receptor de la lipoproteína de de baja densidad, NS: proteína no estructural. (De: Liang TJ, Ghany MG. Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection. New England Journal of Medicine. 2013;368:1907-1917).

La interacción entre los viriones y las lipoproteínas endógenas representa una vía de entrada eficiente a los hepatocitos de un nuevo huésped siendo receptores de las lipoproteínas los SR-BI, LDLR y 6 nuevos factores de entrada que han sido identificados en los últimos años: CLDN1, OCLN, EGFGR, EphA2, NPC1L1 y el TFR1. Se ha comprobado la interacción de la glicoproteína E2 de la envoltura del virus con el CD81 y el SR-BI, supone un cambio conformacional de los dominios sucediendo el transporte activo del virus a la cara apical de la membrana y aproximando el virus a otros factores como la CLDN1 y la OCLN. El virus se internaliza mediante una endocitosis mediada por una clatrina.

El contacto del virus a endosomas Rab5a-positivos genera un medio ácido necesario para inducir la fusión de la envuelta del virus con el endosoma, liberando la cápside en el citoplasma donde el ARN viral es inmediatamente traducido a una poliproteína.

La acción conjunta de proteasas codificadas por el virus y el huésped permite la producción de 10 proteínas virales, 3 de ellas son estructurales: la proteína *core* que interacciona con los genomas virales progenie y forma la nucleocápside en el ensamblaje de nuevos virus y las glicoproteínas de la envuelta, las denominadas E1 y E2, siendo ambas objetivo de la respuesta con anticuerpos del huésped. Las proteínas no estructurales son el canal iónico p7, la autoproteasa NS2, la proteasa/helicasa NS3/A4, NS4B, NS5A y la ARN polimerasa NS5B ARN dependiente.

Las proteínas NS3/A4, NS4B, NS5A y NS5B forman el complejo de replicación con el ARN viral. Dicho complejo de replicación se asocia al retículo endoplasmático formándose invaginaciones de la membrana del retículo denominadas redes membranosas. Dentro de estos compartimientos resistentes a la acción de las nucleasas, el ARN de sentido positivo del virus se replica a una hebra negativa complementaria, y por acción de la ARN polimerasa NS5B dependiente de ARN se sintetiza el ARN.

-  
El ARN recién sintetizado es posteriormente incluido en una cápside con glicoproteínas y secretado de la célula. Entonces el virus adquiere lípidos endógenos y una cubierta derivada de las apolipoproteínas de la célula huésped sobre la envuelta viral que intervienen tanto en la entrada como en la liberación de viriones. La secreción de nuevos viriones de la célula infectada está estrechamente relacionada con la biosíntesis de lipoproteínas de muy baja densidad, siendo la apoE esencial para la liberación de los viriones.<sup>61</sup>

Además de la infección de los hepatocitos desde el torrente sanguíneo, existe otra vía de entrada de las partículas víricas transmitidas directamente entre células vecinas denominada propagación de "célula a célula". El movimiento lateral del VHC sin difusión hacia el medio extracelular podría facilitar la diseminación viral, especialmente desde que dos correceptores, el CLDN1 y OCLN, se encuentran en la interfase intercelular. Parece ser que la vía "célula a célula" presenta ventajas potenciales en la eficiencia de la infección y la evasión inmune y podría considerarse de mayor relevancia para el mantenimiento de la infección a lo largo de los años.<sup>57</sup>

### Variabilidad genética del virus de la hepatitis C

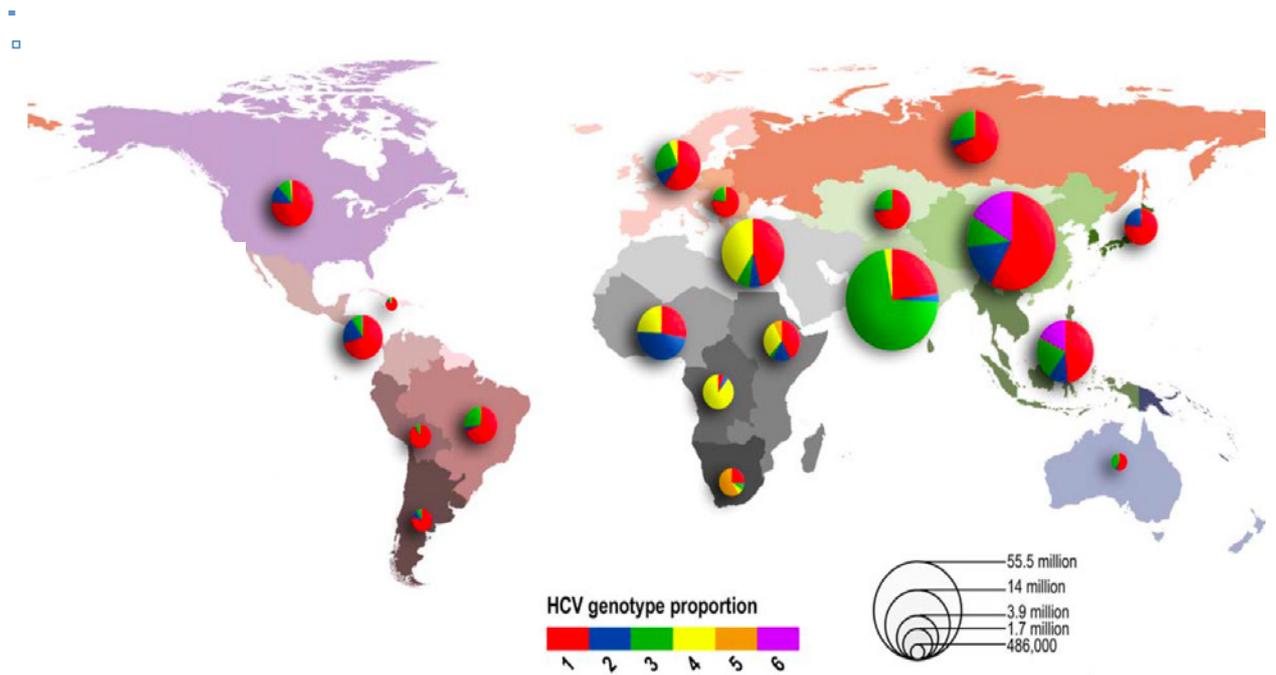
El VHC presenta una elevada heterogeneidad genética como la mayoría de los virus de ARN. La ARN polimerasa NS5B dependiente de ARN no posee ningún sistema de rectificación de errores en la síntesis de ARN. La población de virus en un huésped presenta una enorme variabilidad de genomas víricos que difieren entre sí en uno o más nucleótidos como consecuencia de una elevada tasa de replicación y mutaciones. Esta distribución genómica dinámica se denomina cuasiespecie y supone una ventaja para la adaptación ya que la presencia simultánea de múltiples variantes permite una selección rápida de los mutantes idóneos en cada circunstancia ambiental.<sup>62</sup> Dicha diversidad genética es fundamental para la persistencia de la infección, la aparición de mutantes que escapan de la neutralización de anticuerpos y linfocitos citotóxicos, así como la presencia de resistencias a los tratamientos antivíricos.<sup>63</sup>

La elevada tasa de mutación del VHC se estima en  $1,44 \times 10^{-3}$  cambios de nucleótido por lugar y año en todo el genoma. La tasa de fijación de mutaciones se distribuye de forma desigual en el genoma vírico: las regiones 5' no codificante, *core* i NS3 presentan una menor tasa, mientras que las regiones E1 y E2 la tasa es superior, sobretodo la HVR1.<sup>64, 65</sup>

### Genotipos del virus de la hepatitis C

La evolución a largo plazo de la heterogeneidad genómica entre aislados supone la aparición de grupos genéticamente diferentes o genotipos, que a su vez pueden clasificarse en subgrupos según el análisis filogenético de los cambios en la secuencia de nucleótidos y aminoácidos.<sup>66</sup> El estudio de los diferentes genotipos se corresponde con la distribución epidemiológica, y se ha centrado en la clasificación, nomenclatura y distribución geográfica así como su papel en el diagnóstico, la clínica y el pronóstico de la enfermedad. La nomenclatura aceptada de los genotipos del VHC es la de Chan et al.<sup>67</sup> cada genotipo se designa por una cifra y cada subtipo por una letra en minúscula según el orden de determinación.

Existen 7 genotipos en base a la filogenética y al análisis de la secuencia total del genoma viral, distribuidos en las diferentes regiones mundiales,<sup>68</sup> siendo el genotipo 1b el más frecuente en nuestro país, el Sud y el Este de Europa, así como el Este de Asia. Los genotipos 1a, 1b, 2, 3 y 4 presentan una amplia distribución en el mundo mientras que los 5 y 6 se localizan solamente en determinadas zonas, como Sudáfrica o China, respectivamente.<sup>69</sup> Hasta el momento, han sido declaradas escasas infecciones del genotipo 7, procedente de África Central.<sup>70</sup> Se calcula que el genotipo 1 es el más prevalente con 83,4 millones de casos en el mundo (46,2%), un tercio de los cuales se localizan en el Este de Asia. El genotipo 3 representa el segundo más prevalente con 54,3 millones de casos (30,1%), los genotipos 2, 4 y 6 representan el 22,8% de los afectados mientras que el genotipo 5 supone menos del 1% de infectados a nivel global. Los genotipos 4 y 5 se localizan sobretodo en países con menos ingresos.<sup>69</sup> En la figura 3 se muestra la distribución en el mundo de los diferentes genotipos del VHC:



**Figura 3:** Prevalencia relativa de cada genotipo del VHC según la carga global de la enfermedad en cada región. El tamaño del gráfico de distribución es proporcional al número de casos seroprevalentes según Mohd *et al*<sup>10</sup> (De: Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*, 2015;61:77-87).

Los 7 genotipos reconocidos del VHC se diferencian en un 30-35% de los nucleótidos del genoma. Se han clasificado 67 subtipos confirmados y 20 provisionales. Las cepas pertenecientes al mismo subtipo difieren en menos del 15% de los nucleótidos.<sup>71</sup> Existe una variabilidad superior en regiones como las de las glicoproteínas E1 y E2, mientras que las más conservadas se encuentran en los extremos no codificantes 5' y 3', el *core* y los genes de proteínas no estructurales como la NS3.<sup>72</sup> El análisis de cualquier región del genoma del VHC es útil para la determinación del genotipo vírico, se han analizado las regiones E1, NS5B y *core*, pero la región mayormente utilizada en los métodos de tipificación es la 5' no codificante.<sup>73</sup> En la figura 4 se representa el árbol filogenético del VHC:



pesar de que su incidencia ha disminuido en los países desarrollados, continúa siendo un problema importante de salud pública y existe escasa información sobre la repercusión en países en vías de desarrollo, en los que el VHC es endémico.<sup>74, 75</sup>

La HCA habitualmente es asintomática en el 50-90% de los casos, y a pesar de la clínica leve, la progresión a la enfermedad crónica ocurre en una proporción superior al 70% de los casos.<sup>75, 76</sup> Debido a que sólo un tercio de los afectados resuelve espontáneamente la infección, las dos terceras partes restantes requerirían tratamiento para evitar la progresión a la enfermedad crónica.

Considerando que la mayor parte de pacientes de HCA son asintomáticos, se debería realizar un seguimiento estrecho en los grupos de mayor riesgo de infección y reinfección, como son los usuarios de drogas por vía parenteral, los hombres que practican sexo no seguro con hombres y pacientes coinfectados por VIH/VHC.<sup>77, 78</sup>

#### ***Diagnóstico de la hepatitis C aguda***

La HCA es habitualmente asintomática, por ello no se diagnostica en la mayor parte de infectados. El diagnóstico es difícil debido a que no existen marcadores serológicos específicos definitorios de infección aguda.

Actualmente, el diagnóstico de la HCA consiste en la detección de ARN-VHC mediante un método molecular sensible con un límite de detección <15 unidades internacionales (UI)/ml y/o la seroconversión con anticuerpos anti-VHC detectados por enzimoimmunoensayo (EIA) en los 4-6 meses anteriores. El resultado del EIA puede resultar negativo en una infección temprana y en pacientes profundamente inmunodeprimidos.<sup>79</sup> Teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes no dispone de datos previos sobre el ARN-VHC o anti-VHC, generalmente se aplican los criterios siguientes para el diagnóstico de una infección aguda:<sup>77</sup>

- Incremento abrupto de los niveles séricos de ALT, al menos 10 veces superior a los niveles normales.
- Conocimiento o sospecha de una exposición de riesgo del VHC o un factor de riesgo asociado a la transmisión del virus durante los últimos 6 meses.

- Ausencia de otras posibles infecciones hepatotrópicas víricas y exclusión de otras causas de daño hepático.

Cuando la infección aguda es sintomática, presenta los síntomas habituales de una hepatitis aguda, a veces, inespecíficos: ictericia, astenia, anorexia, molestias abdominales. Sin embargo, dicha presentación clínica no se distingue suficientemente de una exacerbación de la hepatitis C crónica (HCC), que consiste en un incremento sustancial de ALT y el ARN-VHC positivo en pacientes que presentaban anti-VHC antes del comienzo de los síntomas.<sup>80</sup>

En un estudio prospectivo de seguimiento en usuarios de drogas por vía parenteral se describió que la secuencia de los datos de laboratorio en la HCA sería la detección de ARN-VHC, la elevación de ALT y de la bilirrubina total en 45-77% de los casos, seguido de la aparición de anti-VHC a las 5-6 semanas.<sup>81</sup>

#### *Curso clínico de la hepatitis C aguda*

Después de la exposición, se requiere un periodo de incubación para la HCA de entre 6-7 semanas de media, pudiendo oscilar entre 2 y 26 semanas. Puede cursar inicialmente con síntomas no específicos de tipo gripal y otros síntomas más específicos como náuseas, malestar general, dolor abdominal, ictericia en un tercio de los pacientes y oscurecimiento de la orina.<sup>82</sup> Esta presentación clínica es similar a otras hepatitis agudas producidas por otros virus: el VHB, el virus de la hepatitis A y el virus de la hepatitis E. También se asemeja a la reactivación de la HCC, descrita en 1996 por primera vez, y que se ha relacionado con el genotipo 2 del VHC.<sup>74, 80, 83</sup>

La HCA raramente presenta un curso fulminante aunque puede ser más frecuente en una infección por el VHC en portadores del VHB.<sup>84</sup> En un estudio con 1053 pacientes, la fatalidad fue de 5 por 1000 casos de hepatitis aguda.<sup>85</sup>

La mayor complicación de la HCA es la cronificación de la infección. Después de 6 meses de persistencia del ARN-VHC detectable, se considera que la infección es crónica. Dicha transición de la infección aguda a la crónica es habitualmente

subclínica.<sup>82</sup> La progresión a HCC ocurre en el 50-84% de los casos, siendo más frecuente en la infección asintomática y con menores niveles de ALT.<sup>77</sup>

Existen otros factores influyentes en el curso de la enfermedad aunque ninguno de ellos se ha relacionado claramente con la cronificación de la infección: la respuesta inmune del huésped, el haplotipo del antígeno leucocitario humano (HLA), el genotipo del VHC, la ausencia de ictericia o la levedad de la fase aguda, la coinfección por VIH/VHC, el género, la raza y la edad.<sup>75, 86-88</sup> Estudios más recientes han demostrado que algunas variantes del gen de la interleucina-28B (IL28B) se han asociado a un mayor aclaramiento espontáneo del virus.<sup>89, 90</sup> Aquellos pacientes en que se desencadena la infección crónica, la necroinflamación hepática y la fibrosis es prácticamente ausente o mínima en pacientes con ALT persistentemente normales, y leve hasta grave en pacientes con elevación estacionaria de ALT.<sup>91</sup>

En un estudio en pacientes con HCA, 173 de 632 presentaron un aclaramiento espontáneo de la infección y requirieron una media de 16,5 semanas para ello. El 34%, 67% y 83% de los pacientes obtuvieron el aclaramiento del virus a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente.<sup>87</sup> También se ha observado que las mujeres presentan mayor predisposición a eliminar el VHC en la fase aguda.<sup>92, 93</sup>

### *Tratamiento de la hepatitis C aguda*

El objetivo del tratamiento de la HCA es reducir la elevada tasa de cronicidad por esta infección. Se ha demostrado que el tratamiento con interferón (IFN) inicialmente o posteriormente, peginterferón alfa-2 (PEGIFN) en monoterapia es efectivo para reducir el riesgo de progresión a la infección crónica, debido a que aumenta el aclaramiento viral si se compara con pacientes no tratados. Además, la respuesta al tratamiento es considerable, con una RVS sobre un 80%.<sup>75</sup> A pesar que no haya un tratamiento estandarizado para la HCA debido a las dificultades de llevar a cabo un ensayo clínico consistente, el tratamiento se recomienda en las guías europeas.<sup>2</sup>

Idealmente, los pacientes candidatos al tratamiento son aquellos que han fracasado a un aclaramiento espontáneo del virus, pero ninguno de los factores predictivos de la

resolución de la infección son aplicables a la elegibilidad de los pacientes para ser tratados. Se han propuesto dos estrategias posibles: iniciar el tratamiento de forma inmediata después del diagnóstico o retrasar el tratamiento en pacientes que presentan viremia después de 8-12 semanas desde la elevación de ALT. Ambas opciones son controvertidas, por un lado, el tratamiento inmediato podría ser innecesario en aquellos pacientes con resolución espontánea de la infección y por el otro, el tratamiento retardado podría disminuir las posibilidades de RVS.<sup>94</sup>

Actualmente las guías recomiendan el tratamiento con PEGIFN en monoterapia en pacientes monoinfectados por el VHC, o la combinación de PEGIFN y RBV en pacientes coinfectados por VIH/VHC o que presenten factores de peor respuesta. Los efectos adversos son similares al tratamiento de la HCC y raramente requieren una disminución de la dosis o una discontinuación del tratamiento.<sup>2</sup>

Se han estudiado diferentes estrategias de tratamiento teniendo en cuenta el inicio, la dosis y la duración. En cuanto al inicio, puede ser inmediato después del diagnóstico o aplazar tras 8-20 semanas de observación. Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento aplazado es tan efectivo como el inmediato, teniendo en cuenta una adherencia adecuada al tratamiento.<sup>95-97</sup> Sobre la duración del tratamiento, se considera óptimo el tratamiento durante 24 semanas con PEGIFN en monoterapia. Es posible tratar durante 12 semanas de forma efectiva en VHC no genotipo 1,<sup>98</sup> y siempre que se alcance la respuesta viral rápida (RVR) en la semana 4 o negativización del ARN-VHC después de 4 semanas y se asegure una adherencia completa. El acortamiento del tratamiento podría ser una opción útil en pacientes difíciles de tratar como es el caso de los usuarios de drogas por vía parenteral, debido a una mayor frecuencia de efectos adversos que pueden conducir a una discontinuación del tratamiento.<sup>99</sup>

Según la Guía de Práctica Clínica publicada por la *European Association for the Study of the Liver* (EASL), se recomienda la monoterapia con PEGIFN alfa-2a (180 µg cada semana) o alfa-2b (1,5 µg/kg cada semana) durante 12 semanas de tratamiento debido a que se espera una RVS superior al 90% de los casos.<sup>2</sup>

En base a los resultados limitados en la literatura, la terapia combinada de PEGIFN y RBV no resulta en una mejora de los resultados del tratamiento en pacientes mono infectados.<sup>100</sup> Sin embargo, el tratamiento combinado podría suponer una segunda línea en aquellos pacientes que no respondieron a la monoterapia con PEGIFN.

No hay datos disponibles aún sobre el tratamiento de la HCA en mono infectados con medicamentos antivirales de acción directa (AAD). Se requieren ensayos clínicos para evaluar su efecto en la hepatitis C en fase aguda. En un futuro, en pacientes no candidatos a un tratamiento basado en IFN debería considerarse la posibilidad de tratarse con un régimen libre de IFN.

Se han estudiado los diferentes factores predictores de la RVS como el género, la edad, la CV basal y el genotipo del VHC. La tasa de respuesta parece ser independiente al genotipo a diferencia del tratamiento de la HCC. El único factor asociado a RVS es la RVR. En pacientes con infección aguda, la presencia de los genotipos CC rs12979860 y TT rs8099917 son predictores del aclaramiento espontáneo pero no de RVS.<sup>101</sup> Se ha sugerido que en pacientes con genotipo no-CC deberían iniciar inmediatamente el tratamiento, pudiéndose retrasar en aquellos con genotipo CC, permitiendo la curación espontánea.<sup>87</sup>

Los pacientes coinfectados por VIH/VHC presentan una menor resolución espontánea de la infección aguda (13-16%) que suele ocurrir en las 12 primeras semanas de la infección,<sup>102</sup> una progresión acelerada a fibrosis en la fase crónica de la infección y una menor tasa de respuesta al tratamiento.<sup>103</sup> Por todo ello, el tratamiento está altamente recomendado en los pacientes coinfectados por VIH/VHC. La respuesta al tratamiento es controvertida, los resultados de estudios observacionales con un número reducido de pacientes, mayoritariamente tratados con PEGIFN y RBV, entre 24 y 48 semanas, iniciando el tratamiento entre 7 y 22 semanas des del diagnóstico, la RVS fue del 0-80%.<sup>104</sup> Existe poca experiencia con tratamientos con AAD, un estudio de 19 pacientes coinfectados por VIH/VHC de genotipo 1 en fase aguda

-  
tratados con PEGIFN, RBV y telaprevir (TLV) durante 12 semanas obtuvieron una RVS el 84% de los casos, comparado con el 63% del grupo que fue tratado con PEGIFN y RBV.<sup>105</sup>

La Guía de Práctica Clínica publicada a nivel nacional por el Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA), recomienda tratar a todos los pacientes con una disminución de ARN-VHC menor a  $2 \log_{10}$  en la semana 4 del seguimiento o con detección del ARN-VHC en la semana 12 de la infección. El tratamiento recomendado consiste en PEGIFN y RBV durante 48 semanas y siguiendo unas reglas de parada: los pacientes con una RVR, el tratamiento puede acortarse a 24 semanas.<sup>104</sup> En cambio, la Guía de Práctica Clínica de la EASL recomienda el mismo régimen durante 24 semanas en todos los casos.<sup>2</sup>

### Hepatitis C crónica

Cuando la infección crónica de la hepatitis C se ha establecido, el aclaramiento espontáneo del VHC raramente ocurre. La enfermedad puede causar inflamación del tejido hepático persistente y daño hepático continuo hasta producirse cirrosis hepática en aproximadamente el 20% de los pacientes después de 20-30 años y, una vez instaurada la fase de cirrosis, el riesgo anual de CHC es del 1-5% y de descompensación hepática, del 3-6%. El curso individual de la enfermedad hepática es muy variable. Algunos pacientes refieren síntomas como molestias abdominales, náuseas, astenia, mialgias, artralgias o pérdida de peso. Estos signos clínicos son inespecíficos y no se asocian a la gravedad del daño hepático. La mayor parte de los síntomas relacionados con el daño hepático significa encontrarse en la fase de cirrosis avanzada.<sup>106</sup>

### *Diagnóstico de la hepatitis C crónica*

Debido a que el curso de la infección crónica generalmente es asintomática, la sospecha de infección por el VHC puede derivar de una alteración en las transaminasas en una analítica rutinaria. Para realizar el diagnóstico se requiere la anamnesis del paciente y una analítica general que incluya los niveles séricos de transaminasas, la serología de virus hepatotropos y del VIH.

Los métodos empleados para la determinación de anticuerpos anti-VHC en suero son los EIA o los inmunoensayos quimioluminiscentes (QLIA), estos últimos utilizados en laboratorios con un elevado volumen de actividad. Los EIA utilizados actualmente son de tercera generación, capaces de detectar anticuerpos frente a antígenos recombinantes del *core*, NS3, NS4 y NS5. Presentan una elevada especificidad y sensibilidad, su periodo ventana es de 6 o 7 semanas. Los métodos de segunda generación, menos sensibles y específicos, presentan un periodo ventana superior, que puede ser de 10 semanas.<sup>107</sup> En pacientes inmunocomprometidos, como los afectados por el VIH, pacientes en diálisis y trasplantados, los anticuerpos anti-VHC pueden no ser detectados a pesar de la infección de la hepatitis C, especialmente si se utilizan técnicas de generación más temprana.<sup>108</sup>

Existen ensayos de inmunoblot con antígenos recombinantes (RIBA) para detectar anticuerpos anti-VHC con una elevada especificidad, utilizados para la confirmación en las pruebas de cribado, actualmente en desuso.

Para la confirmación de la infección activa es necesaria la determinación directa del virus a través de técnicas cualitativas y sobretodo cuantitativas. Los ensayos cuantitativos permiten determinar la presencia de ARN-VHC en plasma o suero. La técnica más utilizada es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de transcripción inversa, que detecta hasta <50 UI/ml que se corresponde a unas 100 copias/ml. Otra técnica disponible es la amplificación mediante la transcripción, con un límite de detección de 5-10 UI/ml. Dichas técnicas presentan una elevada especificidad. El ARN-VHC se puede detectar entre 1 y 2 semanas de la primoinfección. Una determinación negativa no descarta la infección debido a que la viremia puede ser intermitente.

Los ensayos cuantitativos permiten detectar la CV, indicativa de replicación viral. La disponibilidad de un patrón de ARN-VHC establecido por la OMS permite normalizar en UI los títulos de virus obtenidos por diferentes técnicas y reactivos.<sup>109</sup> Se utilizan técnicas moleculares de PCR cuantitativa de alta sensibilidad, en la actualidad con un

límite de detección  $\leq 15$  UI/ml. A pesar que los niveles de ARN-VHC no se correlacionan con la gravedad o la progresión de la hepatitis C, su determinación se indica para establecer el tratamiento, seguimiento y resultado del mismo.<sup>110</sup>

La tipificación genómica o determinación del genotipo viral no contribuye al diagnóstico pero aporta información epidemiológica necesaria para la planificación del tratamiento y como predictor de la respuesta al mismo. Las técnicas que pueden utilizarse son el análisis secuencial directo, el análisis del polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción o el análisis de hibridación reversa por *dot blot*.<sup>111, 112</sup>

### **Manifestaciones extrahepáticas**

La HCC puede causar manifestaciones extrahepáticas: el 40-70% de los pacientes desarrollan al menos una manifestación extrahepática a lo largo de su vida, pudiendo determinar el pronóstico de la enfermedad.

La alteración más frecuente es la crioglobulinemia mixta, definida por la presencia de crioglobulinas en sangre. Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan a temperaturas inferiores a 37°C y se detectan en el 19-55% de los infectados por el VHC.<sup>113</sup> Existen tres tipos diferentes de crioglobulinemia, los tipos II y III se asocian a la hepatitis C en un 60-90% de los casos. El tipo II se compone de IgG policlonal y un elemento monoclonal IgM con actividad de factor reumatoide mientras que las inmunoglobulinas tipo III presentan un origen policlonal.<sup>114</sup> La mayoría de los pacientes con crioglobulinemia mixta permanecen asintomáticos sin afectar al curso natural de la enfermedad. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes con crioglobulinas detectables presentan síntomas relacionados, denominándose entonces como síndrome de la crioglobulinemia mixta. Dicho síndrome puede cursar con vasculitis sistémica, polineuropatía periférica, síndrome de Raynaud y un tipo de síndrome de Sjögren. Entre un 7,5-10% de los pacientes desarrollan linfoma no-Hodgkin de células B debido a la estimulación continuada de linfocitos B por parte del VHC. La manifestación clínica más característica de la crioglobulinemia mixta es la glomerulonefritis membranoproliferativa, presente en el 30-36% de los casos y que incrementa significativamente la mortalidad.<sup>114-116</sup> La enfermedad renal asociada

·  
puede dificultar el tratamiento antivírico debido al manejo de la posible anemia resultante.

El VHC puede afectar el metabolismo de carbohidratos y lípidos. La resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 es más frecuente en pacientes con HCC, y mejora tras la erradicación del virus.<sup>117, 118</sup> La resistencia a la insulina influye considerablemente en el curso de la hepatitis C, conllevando a una progresión más rápida de la fibrosis hepática y una prevalencia superior de CHC.<sup>119</sup> El VHC puede afectar a las lipoproteínas séricas, tanto el colesterol como los triglicéridos pueden presentar unos niveles séricos inferiores en pacientes infectados. A pesar de ello, algunos resultados sugieren una tasa superior de placas ateroscleróticas en la arterias carótidas. Globalmente, el riesgo aterosclerótico no difiere de los individuos no infectados.<sup>120</sup>

Otra manifestación extrahepática importante en la infección por el VHC es la afectación del sistema nervioso central (SNC), que se trata con mayor detalle más adelante. En un 20-80% de los pacientes infectados desarrollan astenia independientemente de la progresión de la enfermedad. La fatiga es un síntoma predominante en los pacientes que disminuye enormemente su calidad de vida. Además, pueden desarrollar depresión, así como alteraciones cognitivas sin correlacionarse con el empeoramiento de la enfermedad hepática.<sup>121</sup> Dichas alteraciones podrían explicarse debido a la neuroinflamación inducida por el VHC y la disfunción cerebral asociada.<sup>122</sup>

### ***Fibrogénesis hepática por el VHC***

La fibrogénesis hepática se define como un proceso complejo de reparación tisular del hígado ante un daño hepatocelular mantenido producido por el VHC, entre otras causas. La fibrosis hepática consiste en la acumulación excesiva y desorganizada de proteínas de la matriz extracelular como son el colágeno, laminina, elastina y fibronectina. La infección del VHC, a través de las proteínas víricas, modula directamente vías de señalización y metabólicas, así como, indirectamente, induce la respuesta inmune del huésped ocasionando una inflamación crónica y activando la fibrogénesis del tejido hepático.<sup>123</sup>

La progresión de la fibrosis hepática depende de factores ambientales como la obesidad y el consumo de alcohol, y genéticos como los polimorfismos de los pacientes con el VHC. La fibrogénesis hepática es un proceso potencialmente reversible al eliminar el agente hepatotóxico, dependiendo de la causa y la severidad de la enfermedad. En la regresión de la fibrogénesis aumenta la actividad de las colagenasas que degradan la matriz extracelular acumulada favoreciendo la apoptosis.<sup>124</sup>

Así, en pacientes tratados con PEGIFN y RBV, la fibrogénesis mejora en un 30% de los casos y se estabiliza en un 60% de los tratados.<sup>125</sup>

La fibrosis hepática significa la progresión de la enfermedad que, a lo largo del tiempo, puede desencadenar en cirrosis y complicaciones hepáticas como el aumento de la presión portal, la aparición de varices esofágicas y ascitis, empeorando el pronóstico de la enfermedad.

La clasificación histológica de la fibrosis hepática mediante la escala METAVIR gradúa la fibrosis en 4 estadios: F0 o ausencia de fibrosis, F1 o fibrosis portal, F2 o fibrosis periportal, F3 o presencia de puentes de fibrosis entre espacios periportales y F4 o cirrosis hepática.<sup>126</sup>

Se considera el estadio de fibrosis hepática fundamental para el manejo clínico de la infección, la indicación y selección del tratamiento, así como la recomendación de medidas de control de la progresión de la enfermedad, tales como cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio físico regular, pérdida de peso), abstinencia del consumo de drogas y alcohol, seguimiento por parte de facultativos especialistas (hepatólogo o infectólogo, dietista, psicólogo) y medicación específica (estatinas, antidiabéticos).<sup>127</sup>

-

### *Valoración de la fibrosis hepática*

La biopsia hepática es un procedimiento invasivo utilizado durante años como método de referencia. Permite determinar el estadio de fibrosis o progresión histológica, la actividad necroinflamatoria o grado de actividad y la presencia de esteatosis. Consiste en obtener una muestra de tejido vía percutánea o transyugular. Presenta algunas limitaciones como la falta de representatividad debido a que el tejido puede ser heterogéneo, requiere personal experimentado en la interpretación del resultado y presenta riesgos al ser una prueba invasiva, sobretodo en pacientes con alteraciones de la coagulación, ya que entre el 1-5% de los pacientes requieren hospitalización.<sup>128, 129</sup>

La elastografía de transición, cuyo método comercial se denomina Fibroscan<sup>®</sup>, es ampliamente utilizada en la actualidad y consiste en un método no invasivo de medición de la elasticidad o rigidez del tejido mediante una sonda emisora y receptora y su resultado se expresa en kilopascales (kPa).<sup>130</sup> Se emite un pulso mecánico originando una onda elástica que es transmitida a través del tejido, a continuación, una onda de ultrasonidos mide la velocidad de propagación de la onda elástica, que es proporcional a la rigidez del tejido: a mayor velocidad de propagación, más rígido es el tejido.<sup>131</sup> Es una prueba rápida, fácil, fiable y su valor cuantitativo es proporcional al grado de fibrosis hepática<sup>132</sup>:

- < 7,6 kPa se corresponde a un grado de fibrosis F0-F1
- 7,7-9,4 kPa o grado de fibrosis F2
- 9,5-14 kPa o grado de fibrosis F3
- > 14 kPa o grado de fibrosis F4 o cirrosis hepática

A pesar de que no es una técnica del todo útil en pacientes que presentan obesidad, la elastografía de transición identifica correctamente los estadios de cirrosis o no fibrosis, mientras que no es un método tan preciso en los grados intermedios. En estos últimos casos, es recomendable tener en cuenta el análisis de biomarcadores para mejorar la precisión y evitar la biopsia hepática.<sup>133</sup> Existen diferentes métodos para cuantificar la fibrosis hepática como el índice APRI consistente en la relación

aspartato aminotransferasa (AST)/plaquetas; el índice AST/ALT; o el índice de Forns (IF) que tiene en cuenta la edad, la gamma-glutamyl-traspeptidasa (GGT), el colesterol y el número de plaquetas. Dichos métodos tienen en cuenta variables hematológicas y bioquímicas directas; existen métodos que incluyen biomarcadores indirectos de fibrosis hepática como las alfa2-macroglobulina, alfa2-globulina, gamma-globulina y la apolipoproteína AI.<sup>134, 135</sup>

### *Cirrosis hepática*

La mayor complicación de la HCC es la mortalidad debida a una causa hepática como la cirrosis descompensada o el desarrollo de CHC. La cirrosis es un trastorno que se define por unas características histopatológicas, presenta diferentes manifestaciones clínicas y complicaciones, algunas de ellas, fatales. Consiste en la aparición de fibrosis, en que se produce una distorsión estructural formándose nódulos de regeneración. Supone una disminución de la masa hepatocelular y, consecuentemente, de su función, así como la alteración del flujo sanguíneo.

Se distingue la cirrosis estable y compensada de la descompensada. En los enfermos que han desarrollado complicaciones y presentan una cirrosis descompensada debe considerarse el trasplante hepático. La hipertensión portal (HTP) es una complicación importante que requiere tratamiento específico e interviene en la aparición de ascitis y hemorragia por varices esofágicas. La disfunción hepatocelular cursa con ictericia, trastornos de la coagulación, hipoalbuminemia y contribuye a la encefalopatía hepática.

Según la evolución clínica, la cirrosis se estadifica según la clasificación modificada de Child-Pugh (tabla 1), que consiste en un sistema de puntuación del 5 al 15 según cinco factores: bilirrubina y albúmina sérica, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía hepática. La clase A de Child-Pugh (de 5 a 6 puntos) se corresponde a la cirrosis compensada, la clase B (de 7 a 9 puntos) es criterio de inclusión del paciente en lista de espera de trasplante hepático, y la clase C (de 10 a 15 puntos) indica enfermedad descompensada.

**Tabla 1:** Clasificación Child-Pugh de gravedad de la cirrosis.

PARÁMETRO	PUNTOS ASIGNADOS		
	1	2	3
<b>Encefalopatía</b>	No	Grado 1-2	Grado 3-4
<b>Ascitis</b>	No	Leve/Moderado	Grave
<b>Bilirrubina (µmol/l)</b>	<34,2	34,2-51,3	>51,3
<b>Albúmina (g/l)</b>	>35	28-35	<28
<b>Protrombina (prolongación en segundos)</b>	<4	4-6	>6

Clase A=5-6 puntos: enfermedad compensada. Clase B=7-9 puntos: compromiso funcional significativo. Clase C: 10-15 puntos: enfermedad descompensada.

Actualmente se ha sustituido por el modelo de hepatopatía en etapa terminal (MELD, *Model for End-stage Liver Disease*) que valora la necesidad del trasplante hepático y se calcula a partir de las variables siguientes: el tiempo de protrombina expresado como INR, la bilirrubina y creatinina séricas.<sup>136, 137</sup>

$$\text{MELD} = 10 \times ((0,957 \times \ln (\text{Creatinina}/88,4)) + (0,378 \times \ln (\text{Bilirubina}/17,1)) + (1,12 \times \ln (\text{INR}))) + 6,43$$

La infección por el VHC está relacionada con la evolución a cirrosis hepática, que ocurre en un 15-56% de los pacientes. Los estudios publicados muestran una elevada variabilidad en la tasa de cirrosis en pacientes de HCC a lo largo del tiempo, así Poynard *et al* estimó que un 33% de los pacientes infectados sufrirían cirrosis al cabo de 20 años,<sup>138</sup> Hissar *et al* consideró un tiempo medio de 16 años para que el 21% de los afectados de HCC desarrollaran cirrosis en una cohorte india en la que el 75% presentaba un genotipo 3.<sup>139</sup> Tong *et al* valoró que una media del 56% de los pacientes presentarían cirrosis en 20,6 años.<sup>140</sup> Dichos datos difieren considerablemente de los reportados por Kenny-Walsh *et al* y Wiese *et al* en pacientes jóvenes, en que la cirrosis se desarrollaba en tan solo un 2% de los afectados en 17 y 25 años, respectivamente.<sup>141, 142</sup> En un meta-análisis, Thein *et al* concluyó que el 16% de los pacientes con HCC desarrollaba cirrosis después de 20 años del inicio de la infección.<sup>143</sup>

Los factores de riesgo asociados a la progresión de la enfermedad son importantes para individualizar las opciones terapéuticas en cada caso.

-

### *Factores de riesgo asociados a la progresión de la enfermedad*

La progresión de la fibrosis hepática es extremadamente variable y puede estar influenciada por factores asociados al huésped, al virus y a las características ambientales. La velocidad de la progresión no es lineal y puede modificarse según el estadio de fibrosis y acelerarse con la edad y la duración de la infección, entre otros.

La edad es uno de los factores de riesgo fundamentales para la progresión de la fibrosis hepática. Una mayor duración de la infección se asocia a un incremento del grado de fibrosis hepática. Contrariamente, la infección adquirida durante la infancia parece presentar una menor progresión. El desarrollo de cirrosis hepática por el VHC parece ser un proceso dinámico que se acelera exponencialmente con la edad. A una edad más temprana, la progresión del grado de fibrosis es escasa, lo que explica la baja prevalencia de pacientes cirróticos en sujetos jóvenes.<sup>144</sup> A una mayor edad, también de adquisición, la tasa de progresión de la fibrosis se acelera de forma continua. Se desconoce el mecanismo exacto, se podría explicar por cambios en la capacidad de regeneración del tejido hepático y la alteración en el sistema inmune. Así, una proporción importante de pacientes desarrolla cirrosis hepática alrededor de los 65 años, independientemente del momento de la infección.<sup>145</sup>

Por el contrario, pertenecer al sexo femenino es un factor protector de la progresión de la enfermedad, que en hombres sucede a una velocidad superior, sugiriéndose que los factores hormonales son importantes en la regulación de la fibrosis hepática.<sup>146</sup>

Los factores genéticos del huésped también están relacionados. En el caso de la raza, los afroamericanos presentan una menor tasa de cirrosis mientras que los pacientes hispanos tienen un riesgo incrementado de progresar a cirrosis.<sup>147</sup> Algunos genes específicos como ciertas variantes del HLA clase I y II, así como otros polimorfismos también están involucrados.<sup>148, 149</sup>

El aumento de las transaminasas se ha utilizado ampliamente como marcador de inflamación hepática, por ello, una elevación de ALT durante la HCC se asocia a un

incremento del riesgo de progresión a fibrosis hepática.<sup>150</sup> Se ha reportado una menor progresión en pacientes con niveles normales de ALT, aunque no excluye la posible progresión de la enfermedad.<sup>151</sup>

Los factores asociados al virus también se han estudiado como posibles causantes de la progresión. Algunos estudios han evidenciado una progresión acelerada en pacientes con genotipo 3, que se relaciona con una tasa superior de mortalidad.<sup>152</sup> La exacerbación de la hepatitis ocurre con una mayor frecuencia en los pacientes portadores del genotipo 2, que se traduce en un curso más grave de la enfermedad hepática.<sup>83</sup> Por el contrario, la CV no se asocia al grado de fibrosis ni al daño hepático.<sup>153</sup>

La esteatosis hepática es una característica histológica de la HCC. Algunos estudios han demostrado que su presencia está relacionado con una actividad inflamatoria superior, una progresión del grado de fibrosis y una mayor incidencia de CHC.<sup>154</sup> Existe una asociación directa entre el VHC genotipo 3 y la esteatosis hepática. La obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 también son factores determinantes para la progresión de la enfermedad.<sup>143</sup>

Relacionado con los hábitos del huésped, el consumo excesivo de alcohol es claramente un factor independiente en el desarrollo de cirrosis. Una ingesta diaria superior a 50 g de alcohol se asocia a un riesgo incrementado de progresión de la enfermedad.<sup>155</sup> El consumo de café, tiene un efecto beneficioso en cuanto a disminuir la mortalidad en estudios poblacionales. En pacientes de HCC, beber café se ha asociado a un curso más benigno de la enfermedad: a un mayor consumo, al menos de 3 tazas diarias, menor es el grado de fibrosis hepática y esteatosis, resistencia a la insulina y menor incremento de niveles de ALT, así como una mayor probabilidad de RVS en el tratamiento con PEGIFN y RBV.<sup>156, 157</sup>

Finalmente, mencionar como factores determinantes de riesgo de desarrollo de fibrosis significativa y cirrosis, las coinfecciones con el VHB o el VIH que comparten vías de transmisión, así como seguir terapias inmunosupresoras.<sup>143</sup> De los pacientes

infectados por el VIH, la prevalencia del VHC es del 72-92% en adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), 1-12% en hombres que mantienen sexo con hombres y 9-27% en heterosexuales. La coinfección por VIH/VHC impacta negativamente en el curso de la infección por el VHC: presentan ARN-VHC más elevados, una RVS inferior a los tratamientos con PEGIFN y RBV, resultando en una progresión más rápida de la fibrosis y un riesgo 2 o 3 veces incrementado a cirrosis y sus complicaciones.<sup>158, 159</sup> La morbimortalidad debida al VHC es una causa mayor de mortalidad en pacientes coinfectados por VIH/VHC. La coinfección por VHB/VHC también es frecuente, seguramente subestimada, debido a las vías comunes de transmisión y compartir áreas geográficas en que ambos virus son endémicos. La prevalencia estimada de la coinfección por VHB/VHC es del 5-20% en pacientes VHB positivos, y del 2-10% en pacientes con el VHC, pero existe una enorme variabilidad según la zona geográfica.<sup>160</sup> Existe cierta controversia en la relación existente entre la coinfección por VHB/VHC y la prevalencia superior de cirrosis y descompensaciones hepáticas.<sup>161, 162</sup>

### *Carcinoma hepatocelular*

La incidencia del CHC ha crecido los últimos 30 años en los países industrializados.<sup>163</sup> La epidemia de VHC ha contribuido significativamente a la incidencia emergente del CHC, siendo responsable del 25% de los casos a nivel mundial con una especial prevalencia en la región del Este asiático.<sup>164</sup> Teniendo en cuenta que el desarrollo del CHC en pacientes con HCC es un proceso edad y perdurabilidad dependiente, se asume que el pico de la incidencia de CHC aún no se ha alcanzado en Europa y EUA, donde la mayor parte de infecciones tuvieron lugar durante las décadas de los 70 y 80.

A diferencia de la hepatitis B crónica, el CHC habitualmente se desarrolla en pacientes infectados por el VHC cirróticos. Se estima que la incidencia incrementada del CHC es de un 0,8% cada año en un paciente de HCC no cirrótico con fibrosis hepática avanzada. El riesgo de CHC en un paciente de HCC cirrótico es considerablemente superior y se sitúa entre un 1,4 y un 4,9% por año.<sup>165-167</sup> La

aparición de CHC puede suponer la primera complicación clínica debida a la cirrosis hepática por el VHC incluso con anterioridad a las descompensaciones.<sup>165</sup>

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo del CHC en pacientes de HCC son similares a los asociados al desarrollo de la cirrosis. Se ha demostrado que incrementan el riesgo de CHC: la edad avanzada,<sup>166</sup> el género masculino, el consumo significativo de alcohol,<sup>168</sup> la diabetes tipo 2,<sup>169</sup> y la coinfección por VHB/VHC.<sup>170</sup>

### *Mortalidad e impacto del tratamiento antiviral*

La infección por el VHC se asocia a un riesgo incrementado de mortalidad tanto por causa hepática como por cualquier otra causa. Por lo contrario, en los pacientes que lograron el aclaramiento del virus, la mortalidad es similar a la del resto de la población.<sup>171</sup> La muerte por causa hepática se debe al CHC o a las descompensaciones hepáticas.

El signo clínico común de las descompensaciones es la ascitis, seguido del sangrado gastrointestinal e infecciones graves. Cada año, entre un 5,6% y un 8,3% de los pacientes con fibrosis avanzada sufren complicaciones graves. Después de la primera descompensación hepática, el riesgo de mortalidad se incrementa hasta un 18,2% en el siguiente año.<sup>172</sup> En general, la tasa de mortalidad anual de los pacientes con cirrosis hepática debida al VHC es del 2-4%.<sup>165</sup>

La erradicación del VHC mediante el tratamiento antiviral conlleva una disminución de complicaciones en cualquier estadio de la enfermedad, incluso en pacientes con fibrosis avanzada, se ha observado una reducción significativa de muerte por causa hepática y descompensaciones.<sup>173</sup>

## **TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA**

### **Objetivo del tratamiento**

El objetivo principal del tratamiento de la HCC es la curación de la infección por el VHC con el fin de evitar las complicaciones hepáticas y extrahepáticas derivadas de la

-  
infección, incluida la necroinflamación hepática, la fibrogénesis, la cirrosis, las descompensaciones hepáticas, el CHC, las manifestaciones extrahepáticas graves y la muerte.<sup>2</sup>

La finalidad del tratamiento antiviral es la obtención de la RVS, definida actualmente como el ARN-VHC indetectable a las 12 o 24 semanas después de la finalización del tratamiento antiviral, valorada mediante un método molecular sensible con un límite de detección  $\leq 15$  UI/ml. Tanto la RVS a las 12, como las 24 semanas, ha sido aceptada como la meta del tratamiento por las agencias reguladoras europeas y de EUA, debido a que su concordancia es del 99%.<sup>174</sup> En estudios de seguimiento a largo plazo se ha establecido que la RVS supone una curación definitiva de la infección por el VHC en más del 99% de los casos.<sup>175</sup>

Hasta la comercialización de los medicamentos AAD de primera generación en el 2011, la RVS se definía como el ARN-VHC indetectable, considerado como un nivel  $< 50$  UI/ml, después de 24 semanas de la suspensión del tratamiento de la hepatitis C.<sup>176</sup>

### Valoración del paciente previa al tratamiento

Debe establecerse la relación causal entre la infección del VHC y la enfermedad hepática, por lo que es necesario la determinación de otras causas posibles de hepatopatía o los factores que desencadenan la progresión de la enfermedad (coinfecciones por el VIH/VHC u otros virus hepatotropos como el VHB, el consumo de alcohol y otras comorbilidades como enfermedades hepáticas autoinmunes, genéticas o metabólicas con esteatosis, así como el tratamiento con fármacos hepatotóxicos). En tratamientos basados en PEGIFN y RBV, se debe descartar cualquier alteración tiroidea preexistente y anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea debido a la alteración que puede causar el PEGIFN.

Actualmente, la valoración de la gravedad de la enfermedad hepática es recomendable para la priorización y selección del tratamiento. La identificación de pacientes con cirrosis o con fibrosis avanzada presenta una gran relevancia debido a

que determina el pronóstico de la enfermedad cuando el tratamiento ha finalizado. Los pacientes con cirrosis requieren la realización de una endoscopia para supervisar la aparición de varices esofágicas y de HTP así como una valoración periódica para descartar el desarrollo de CHC.

La valoración del estadio de fibrosis hepática se puede realizar mediante la biopsia hepática o por métodos no invasivos como la elastografía de transición juntamente con el análisis de biomarcadores si es necesario.

También son necesarios antes de iniciar cualquier tratamiento antiviral: el análisis cuantitativo del ARN-VHC, el genotipo y subtipo del VHC. La CV basal se requiere de referencia para guiar la duración de la biterapia con PEGIFN y RBV según la cinética del ARN-VHC. El genotipo del VHC determina la duración del tratamiento y la dosis de RBV en la biterapia, mientras que en tratamientos con AAD supone la selección de la combinación terapéutica más adecuada.

Actualmente, la determinación del polimorfismo genético de la IL28B del huésped ha perdido valor predictivo con las combinaciones terapéuticas libres de IFN, pero es útil cuando solamente se disponía de PEGIFN y RBV, o para considerar opciones terapéuticas en un contexto de restricciones económicas.<sup>2</sup> Antes de la comercialización de los AAD de segunda generación en el 2014, la IL28B proporcionaba información importante para decisiones clínicas en pacientes con VHC de genotipo 1 o 4. Un genotipo favorable, la IL28B CC, identificaba a los pacientes con mayor probabilidad de obtener una RVR y aquellos con mayor posibilidad de curación con PEGIFN y RBV.<sup>177, 178</sup>

### **Contraindicaciones del tratamiento**

El tratamiento con PEGIFN y RBV está contraindicado en pacientes con enfermedades psiquiátricas no controladas como la depresión, la psicosis o la epilepsia. Tampoco son candidatas al tratamiento las mujeres embarazadas y las personas con enfermedades graves con disfunción hepática o cirrosis descompensada a no ser que su seguimiento clínico tenga lugar en centros de referencia donde puedan ser

monitorizados rigurosamente. El tratamiento tampoco estaría indicado en aquellos pacientes con enfermedades graves no controladas como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la diabetes o el EPOC.

Las contraindicaciones relativas a la terapia con PEGIFN y RBV son la presencia de parámetros analíticos fuera del rango de normalidad como:

- Hemoglobina (Hb) <130 g/l en hombres y <120 g/l en mujeres.
- Neutrófilos absolutos <1,5x10<sup>9</sup>/l
- Plaquetas <90.000/ml.
- Creatinina sérica >1,5 mg/dl.
- Enfermedad coronaria significativa
- Alteración tiroidea no tratada.

Las contraindicaciones a la triple terapia con PEGIFN, RBV y boceprevir (BCV) o TLV son similares a las de la doble terapia. En pacientes con cirrosis compensada requieren mayor atención por una mayor incidencia de efectos adversos, sobretodo hematológicos y la aparición de infecciones graves, especialmente en pacientes con una albúmina sérica <35 g/l o unas plaquetas <100.000/ml.<sup>176</sup>

No existen contraindicaciones absolutas a los AAD de segunda generación, pero sí se recomienda utilizar con precaución sofosbuvir (SOF) en pacientes con insuficiencia renal grave. La combinación ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir está contraindicada en cirrosis descompensada Child-Pugh C. No han finalizado los estudios que permitan dicha combinación en cirrosis Child-Pugh B ni de simeprevir (SMV) en cirrosis descompensada.<sup>2</sup>

### **Indicación del tratamiento de la hepatitis C crónica**

Hasta el año 2011, previa aparición de los AAD, todos los pacientes no tratados previamente con enfermedad hepática compensada por el VHC sin contraindicaciones a PEGIFN o RBV eran candidatos a la biterapia. Debía iniciarse en aquellos pacientes con un grado de fibrosis F3 o F4 o con manifestaciones

extrahepáticas significativas y considerarse en los que presentaban un grado F2. Los pacientes con un grado de fibrosis F0-F1 debían valorar el beneficio-riesgo del tratamiento, la perspectiva de los futuros medicamentos y la expectativa de vida.

Los pacientes con VHC de genotipo 1 no respondedores debían esperar a las novedades terapéuticas. En cambio, los pacientes infectados por genotipos diferentes al 1 pretratados con IFN con o sin RBV o PEGIFN y RBV podían tratarse con PEGIFN y RBV, debido a la ausencia de novedades terapéuticas a corto plazo.

A partir de la comercialización de los AAD de primera generación, BCV o TLV, los pacientes pretratados con IFN con o sin RBV o con PEGIFN y RBV infectados por el genotipo 1 fueron candidatos a triple terapia con PEGIFN, RBV y BCV o TLV.

Actualmente, según las recomendaciones de la EASL del 2015, y teniendo en cuenta las novedades terapéuticas, todos los pacientes afectados de HCC sin contraindicaciones deberían ser considerados para el tratamiento. Debido a que todos los afectados no pueden ser tratados inmediatamente, existen unos criterios de prioridad acordados por las autoridades sanitarias competentes.<sup>2</sup>

## Opciones de tratamiento

### Biterapia con peginterferón alfa-2 y ribavirina

Des del año 2002 en que se comercializó el interferón pegilado alfa-2a y alfa-2b y hasta el último trimestre del 2011, en que los AAD de primera generación estuvieron disponibles, la combinación de PEGIFN y RBV era la única opción aprobada para el tratamiento estándar de la HCC.

### *Mecanismo de acción*

El PEGIFN es un agente inmunoestimulante cuyo mecanismo de acción consiste en la inducción de dos proteínas: una ribonucleasa que destruye el ARN-VHC y una proteinquinasa que inactiva a un factor indispensable para la síntesis de proteínas víricas.<sup>179</sup> El interferón-alfa se conjuga al reactivo PEG, una molécula de bismonometoxipolietilenglicol, para dar lugar al PEGIFN con un grado de sustitución mol

a mol de polímero y proteína obtenida por tecnología del ADN recombinante de *E.coli*, y un peso molecular medio de 60.000 Da.<sup>180,181</sup> El PEGIFN supone una serie de ventajas farmacocinéticas respecto al IFN, disminuyendo el aclaramiento renal e incrementando la semivida de 5 a casi 90 horas y permitiendo la administración subcutánea semanal en vez de 3 veces por semana.<sup>3,182</sup> La RBV es un análogo de la purina que inhibe el crecimiento de algunos virus ARN como los flavivirus, inhibiendo la polimerasa del VHC o induciendo mutaciones letales en el virus, entre otros mecanismos de acción.<sup>183,184</sup>

### ***Eficacia del tratamiento***

En pacientes nunca tratados previamente, los estudios pivotaes del PEGIFN alfa-2a o alfa-2b con RBV presentaron una RVS en el 42-46% de los pacientes afectados por el VHC de genotipo 1, superior en Europa, donde el subtipo 1b es predominante.<sup>3,4</sup> En pacientes infectados por el VHC de genotipos 2 y 3, la RVS se alcanzó en el 76% y el 82% de los casos, según fueran tratados con el PEGIFN alfa-2a o alfa-2b. La RVS fue superior en el genotipo 2 (74%) que en el genotipo 3 (69%).<sup>185</sup> En estudios de cohortes en la práctica clínica real, se ha reportado resultados de RVS inferiores, especialmente en infecciones por el genotipo 3.<sup>186</sup> En estudios prospectivos, la RVS en pacientes infectados por el genotipo 4 fue entre el 52,7% y el 69%.<sup>187-189</sup>

### ***Factores predictores de la respuesta al tratamiento***

Los factores predictores de una respuesta inferior al tratamiento con la biterapia son:<sup>190,191</sup>

- Relacionados con el huésped:
  - Polimorfismo IL28B: TT es un predictor de peor respuesta al tratamiento, CT intermedio y CC presenta una respuesta superior.
  - Edad avanzada.
  - Sexo masculino.
  - Índice de masa corporal (IMC) >25.
  - Resistencia a la insulina.
  - Síndrome metabólico.
  - Esteatosis hepática.

- Grado de fibrosis hepática, siendo los pacientes cirróticos los que presentan mayor resistencia al tratamiento.
- Coinfección por VIH/VHC.
- Relacionados con el VHC:
  - Genotipo 1 presenta una RVS inferior al genotipo 4 y éste a los genotipo 2 y 3.
  - CV inicial superior a 800.000 UI/ml.
- Relacionados con el tratamiento:
  - Dosis de PEGIFN y RBV, duración del tratamiento, adherencia al tratamiento: se considera que la reducción de las dosis de PEGIFN y RBV o la suspensión temporal o permanente supone un factor negativo para la RVS.

Se denominan pacientes recidivantes aquellos que al final del tratamiento habían respondido adecuadamente presentando el ARN-VHC indetectable, pero después de 24 semanas tras haber finalizado el tratamiento la CV era detectable. La tasa de recidivantes después del tratamiento con PEGIFN y RBV es del 15-25%. Previa a la aparición de los AAD, los pacientes recidivantes podían retratarse con la biterapia alcanzando la RVS en un 38-67,6% de los casos.<sup>192-196</sup>

Los pacientes no respondedores son aquellos que no alcanzaron una disminución de 2 log<sub>10</sub> del ARN-VHC después de 12 semanas de tratamiento o que nunca fueron indetectables durante el tratamiento de al menos 24 semanas. Los pacientes con VHC de genotipo 1 no respondedores obtenían un 14- 41,2% de RVS en el retratamiento con la biterapia.<sup>192-196</sup>

### ***Dosificación del tratamiento***

El tratamiento estándar consiste en PEGIFN alfa-2a a dosis de 180 µg o PEGIFN alfa-2b a dosis según el peso de 1,5 µg/kg semanal vía subcutánea juntamente con RBV diaria vía oral. La RBV se dosifica según el peso del paciente y el genotipo del VHC: en los genotipos 1 y 4 se recomienda 15 mg/kg al día. En pacientes infectados por el genotipo 2 y 3 se requiere 800 mg de RBV diaria, menos en aquellos pacientes con un

IMC >25 o con factores de respuesta insuficiente al tratamiento como son la resistencia a la insulina, grado de fibrosis avanzada, edad avanzada, que deben recibir una dosis según el peso como en los genotipos 1 y 4.<sup>176</sup>

### *Monitorización de la efectividad*

El seguimiento de la efectividad durante el tratamiento se basa en la determinación del ARN-VHC mediante la misma prueba del mismo laboratorio para guiar las decisiones sobre la duración del tratamiento en cada caso.<sup>197</sup> Dichas analíticas se cursan al inicio del tratamiento, en la semana 4, 12, 24, al final del tratamiento y 24 semanas después de su finalización, siendo esta última la que determina la RVS si el ARN-VHC es negativo.<sup>198</sup> Los niveles de ALT, evaluados en el mismo momento que el ARN-VHC, determinan la respuesta bioquímica. Su normalización generalmente ocurre después de la respuesta virológica tras algunas semanas de tratamiento.

### *Terapia guiada según la respuesta al tratamiento*

La duración del tratamiento con PEGIFN y RBV puede individualizarse en función de la respuesta virológica durante el tratamiento. La RVS es proporcional al momento en que desaparece el ARN-VHC. Así, el tratamiento debe suspenderse si:<sup>3, 4, 199</sup>

- En la semana 12 la CV ha disminuido menos de 2 log<sub>10</sub> UI/ml del ARN-VHC basal.
- Si la CV se ha reducido menos del 99% después de 4 semanas de tratamiento (en este caso, la probabilidad de obtener la RVS es inferior al 2%).
- En pacientes con CV ≥50 UI/ml en la semana 24 del tratamiento (las posibilidades de RVS oscilan entre el 1-3%).

Los pacientes con una disminución superior a 2 log<sub>10</sub> UI/ml del ARN-VHC respecto el basal en la semana 12 se clasifican en los siguientes grupos según la respuesta virológica:<sup>176</sup>

- **Respuesta viral rápida (RVR):** ARN-VHC indetectable en la semana 4 del tratamiento. Se obtiene en aproximadamente el 24-27% de los pacientes de genotipo 1 y el 62-68% de los pacientes de genotipos 2 y 3.<sup>200-202</sup>
- **Respuesta viral precoz (RVP):** ARN-VHC detectable en la semana 4 pero indetectable en la semana 12 del tratamiento.

- **Respuesta viral lenta (RVL):** disminución de  $2 \log_{10}$  UI/ml del ARN-VHC en la semana 12 del tratamiento pero aún detectable, siendo indetectable en la semana 24 del tratamiento.

Después de la respuesta virológica durante el tratamiento, la detección de ARN-VHC cuando aún no ha finalizado el tratamiento se denomina recaída virológica.

Se considera una respuesta parcial al tratamiento cuando ocurre una disminución de  $2 \log_{10}$  UI/ml del ARN-VHC en la semana 12 del tratamiento pero el ARN-VHC es detectable en la semana 24. La respuesta nula consiste en una disminución menor de  $2 \log_{10}$  UI/ml del ARN-VHC en la semana 12 del tratamiento.

En función de la respuesta virológica obtenida durante el tratamiento y el genotipo del VHC, la duración del tratamiento es la siguiente:

- Pacientes afectados por el VHC de genotipos 1 y 4:<sup>200, 203-208</sup>
  - Con RVR:
    - CV inicial inferior a 400.000-800.000 UI/ml: 24 semanas de tratamiento.
    - CV superior a 800.000 UI/ml: 48 semanas de tratamiento.
  - Con RVP: 48 semanas de tratamiento.
  - Con RVL: 72 semanas de tratamiento para minimizar la posibilidad de recaída. En otros genotipos la evidencia es limitada en estos casos.
- Pacientes infectados por el VHC de genotipos 2 y 3:<sup>201-203, 209-214</sup>
  - Con RVR y CV inicial inferior a 400.000-800.000 UI/ml:
    - Sin factores de respuesta insuficiente: 16 semanas de tratamiento.
    - Con fibrosis avanzada, cirrosis o factores de respuesta insuficiente: 24 semanas de tratamiento.
  - Con RVP o RVL o con factores de respuesta insuficiente: 48 semanas.

-

### *Seguridad del tratamiento con PEGIFN y RBV*

El tratamiento de la HCC con PEGIFN y RBV se asocia a la aparición de un elevado número de efectos adversos, principalmente astenia, síntomas pseudogripales, efectos adversos hematológicos y alteraciones neuropsiquiátricas.<sup>215</sup>

Si los efectos adversos son de aparición temprana significa que suceden durante las primeras cuatro semanas del tratamiento. Habitualmente son el síndrome pseudogripal, reacciones dermatológicas y alteraciones hematológicas. Si las reacciones adversas ocurren pasadas las cuatro semanas después de iniciar el tratamiento son efectos adversos retardados y generalmente son alteraciones neuropsiquiátricas, gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorias, endocrinas, oftalmológicas, o inmunológicas.<sup>216</sup>

Los dos tipos de PEGIFN disponibles, el alfa-2a y el alfa-2b, presentan un perfil de seguridad similar, con efectos adversos graves en un 9% de los casos. Se ha determinado que la suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas ocurre en un 13% de los pacientes tratados.<sup>217</sup> En un metaanálisis publicado en el 2013, se concluyó que había un 0,18% de casos de muerte debido al tratamiento con PEGIFN alfa-2a y un 0,058% con PEGIFN alfa-2b, siempre en combinación con RBV, siendo la tasa de reacciones adversas graves de un 7,08% de los casos.<sup>218</sup>

### *Síndrome pseudogripal*

Los síntomas pseudogripales son reacciones adversas muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) como la mialgia y artralgia, fiebre, escalofríos, malestar general y cefalea.<sup>4, 180</sup> Generalmente son efectos de gravedad de leve a moderada, que aparecen entre las 8 y 24 horas después de la administración de PEGIFN y mejoran después de 24-48 horas de su inicio, son dosis-dependiente y habitualmente su aparición disminuye después de las primeras semanas de tratamiento. Puede prevenirse o tratarse con la administración de paracetamol o AINEs.<sup>219</sup>

-

### Alteraciones hematológicas

Según la ficha técnica de PEGIFN, la aparición de anemia y trombocitopenia es frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), la aparición de pancitopenia es rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y la aparición de anemia aplásica, muy rara ( $< 1/10.000$ ).<sup>180</sup>

La neutropenia ( $< 1,5 \times 10^9/l$ ) es la causa más frecuente de reducción de dosis de PEGIFN.<sup>215</sup> Ocurre durante las primeras semanas del tratamiento y se estabiliza después de las primeras 4 semanas, cuando se obtiene la concentración en el estado estacionario del PEGIFN. Los niveles de neutrófilos se recuperan cuando el tratamiento finaliza.

En el estudio para el registro de PEGIFN alfa-2b, la neutropenia supuso la reducción de dosis de PEGIFN en el 18% de los casos y la trombocitopenia en el 3% de los casos.<sup>4</sup> En cuanto a la Hb, ésta puede disminuir hasta 30 g/l las primeras semanas del tratamiento,<sup>220</sup> debido a la anemia hemolítica reversible y dosis-dependiente producida por la RBV. También el PEGIFN puede provocar mielosupresión, contribuyendo a la anemia.<sup>221</sup>

Para tratar dichos efectos adversos puede requerirse la disminución de dosis, y la administración de eritropoyetina (EPO) y factores de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF), con el objetivo de finalizar adecuadamente el tratamiento.<sup>222</sup>

### Reacciones adversas dermatológicas

Como alteraciones de la piel muy frecuentes pueden aparecer: alopecia, dermatitis, prurito y sequedad de la piel. De forma frecuente: psoriasis, urticaria, eczema, erupción, lesiones cutáneas, reacciones de fotosensibilidad y sudoración. Como efectos adversos muy raros se ha descrito la necrolisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson.<sup>180, 223, 224</sup> Se sospecha que alguna de estas reacciones adversas son inmunomediadas, debido al efecto inmunomodulador del PEGIFN con la activación de linfocitos aberrantes, estimulados de forma inapropiada como la exposición solar o irritaciones cutáneas.

Habitualmente, dichos efectos adversos se previenen mediante la aplicación de crema hidratante durante el tratamiento y se tratan con corticoides tópicos y antihistamínicos vía oral. Raramente requieren la disminución de dosis o la interrupción del tratamiento. La alopecia es reversible y puede requerir hasta un año para la recuperación del crecimiento capilar.<sup>225, 226</sup> La RBV produce fotosensibilidad por lo que se requiere la aplicación de fotoprotección solar.<sup>227</sup>

#### Efectos adversos gastrointestinales

Se consideran muy frecuentes la aparición de diarrea, náuseas, dolor abdominal y anorexia, y como frecuentes, vómitos, dispepsia, disfagia, úlceras bucales, hemorragias gingivales, glositis, estomatitis, flatulencia y sequedad de boca.<sup>180</sup> Las náuseas y vómitos que afectan a un tercio de los pacientes tratados, generalmente son leves.<sup>228</sup> Otras reacciones notificadas son las alteraciones dentales y periodontales.

Se han reportado casos de colitis isquémica asociada a PEGIFN, cuyo mecanismo puede tener relación con un efecto inmunoregulador, procoagulante y vasoespástico. Se debe descartar en aquellos pacientes que refieren dolor abdominal y sangrado rectal. Dichos efectos aparecen durante las primeras 12 semanas de tratamiento y cesan al finalizar el mismo.<sup>229</sup> Se han descrito casos de colitis ulcerativa y pancreatitis.<sup>230, 231</sup> Durante el tratamiento, las transaminasas pueden alterarse especialmente en pacientes con un peso corporal elevado o esteatosis. Un incremento leve de las transaminasas puede indicar cierta actividad viral en pacientes no respondedores al tratamiento. En cambio, un incremento mayor de las transaminasas, independientemente de la respuesta, puede observarse como un efecto inmunomodulador en algunos pacientes.<sup>232</sup> En pacientes con cirrosis descompensada el tratamiento con PEGIFN y RBV está contraindicado por el riesgo de ascitis, fallo hepático que incluso puede ser fatal.

#### Efectos adversos cardiovasculares

Como trastornos cardíacos son frecuentes la aparición de taquicardia, edema periférico y palpitaciones, siendo raros los casos de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía, angina, arritmias y pericarditis.<sup>180</sup>

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o arritmias deben monitorizarse estrechamente durante el tratamiento con PEGIFN y RBV, y aquellos con patología cardíaca no estable o significativa no deben tratarse.

#### Efectos adversos respiratorios

La tos y la disnea son muy frecuentes; la rinitis y la faringitis, frecuentes; y la neumonitis intersticial, que puede llegar a ser fatal, es un efecto raro.<sup>180, 233, 234</sup> Debe mencionarse cierta susceptibilidad a padecer bronquitis, infección respiratorias de las vías altas y neumonía.<sup>180</sup>

#### Alteraciones endocrinas

Durante el tratamiento con PEGIFN y RBV es frecuente la aparición de alteraciones tiroideas, tanto hiper como hipotiroidismo, siendo menos frecuentes pero posibles, la diabetes.<sup>180</sup>

La incidencia de disfunción tiroidea inducida por PEGIFN es aproximadamente del 6% (hipertiroidismo en un 5% e hipotiroidismo en un 1%).<sup>235</sup> Los factores de riesgo desencadenantes de la alteración tiroidea durante el tratamiento son la presencia de anticuerpos microsomales tiroideos, el sexo femenino y ser caucásico.<sup>236, 237</sup> Dicha alteración tiroidea puede permanecer después de finalizar el tratamiento en un 2% de los pacientes, requiriendo, la mitad de ellos, tratamiento crónico. Durante el tratamiento de la HCC, se requiere un seguimiento de la función tiroidea y ante cualquier alteración, debe tratarse sin ser necesario suspender el tratamiento antivírico.<sup>238</sup>

La relación entre la diabetes insulino dependiente y el tratamiento de la HCC es aún poco clara, aunque parece estar relacionada con la aparición de anticuerpos anti-isletos.<sup>239</sup>

#### Trastornos oculares

La xeroftalmia y la visión borrosa son frecuentes durante el tratamiento, siendo la hemorragia retiniana poco frecuente y la neuropatía óptica, la retinopatía, la alteración vascular de la retina, efectos adversos raros a PEGIFN.<sup>180</sup> Generalmente

estos efectos ocurren tras varios meses de tratamiento aunque se han reportado casos después de unas semanas. La mayor parte de los casos no suponen una pérdida de visión. La complicación que puede suceder es la retinopatía isquémica con una incidencia muy variable (2-86%), presentando mayor probabilidad en aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión arterial o diabetes.

Se recomienda la monitorización de las alteraciones oftalmológicas durante el tratamiento antiviral y un examen oftalmológico previo al tratamiento.<sup>240</sup> Dicho seguimiento tiene como objetivo la detección de alteraciones de la retina en la fase asintomática y reversible.

Se han descrito casos de sarcoidosis ocular durante el tratamiento.<sup>241</sup>

#### Alteraciones inmunológicas

Los trastornos del sistema inmunológico como la sarcoidosis y la tiroiditis son poco frecuentes; la anafilaxia, el lupus eritematoso sistémico, la anemia hemolítica inmunomediada y la artritis reumatoidea son raros; y la aparición de púrpura trombocitopénica es muy rara.<sup>180</sup>

Las alteraciones autoinmunes se presentan con la aparición o incremento de autoanticuerpos en casi el 50% de los pacientes tratados, aunque la manifestación de patologías autoinmunes se produce solamente en el 1-2% de los pacientes.<sup>239</sup>

La enfermedad tiroidea autoinmune por PEGIFN consiste sobretudo en un hipotiroidismo primario autoinmune, siendo menos frecuente el hipertiroidismo por la enfermedad de Graves o la tiroiditis.

La presencia de anticuerpos nucleares previo el inicio del tratamiento incrementa la probabilidad de hepatitis autoinmune. A pesar de ello, si su titulación no es muy elevada, no está contraindicado el tratamiento.<sup>239</sup>

Una elevada proporción de pacientes con HCC presentan auto-anticuerpos sin significado patogénico, pero supone un problema ante la necesidad del tratamiento, puesto que se conoce la inducción o exacerbación de alteraciones autoinmunes durante el tratamiento con PEGIFN, a pesar de ello, la presentación clínica de dichas enfermedades autoinmunes son raras.<sup>239</sup> Se han descrito casos de empeoramiento clínico de la psoriasis.<sup>242</sup>

### Terapia triple con peginterferón alfa-2, ribavirina y boceprevir o telaprevir

En 2011 se aprobaron BCV y TLV para el tratamiento combinado con PEGIFN y RBV del VHC genotipo 1.

#### *Mecanismo de acción*

Ambos fármacos inhibidores de la proteasa (IP) son AAD de primera generación cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la proteasa serina NS3/4A del VHC.

Tanto BCV como TLV se administran en combinación con PEGIFN y RBV, siendo efectivo tanto en pacientes nunca tratados como en pretratados, incluyendo los no respondedores a la biterapia previa con PEGIFN y RBV.<sup>79</sup>

#### *Eficacia del tratamiento con AAD de primera generación con PEGIFN y RBV*

En los estudios de fase III tanto de BCV como TLV en pacientes con genotipo 1 nunca tratados previamente, la RVS de la triple terapia fue superior a la terapia doble con PEGIFN y RBV.

En el estudio fase III de BCV, SPRINT-2, previa a la aleatorización de los pacientes en 3 grupos, los pacientes recibieron 4 semanas de tratamiento con PEGIFN y RBV:<sup>243</sup>

- **Grupo 1 o control:** 44 semanas de tratamiento con PEGIFN y RBV, además de placebo. La RVS fue del 38%.
- **Grupo 2 o según respuesta:** PEGIFN y RBV además de 800 mg cada 8 horas de BCV. Los pacientes con ARN-VHC indetectable entre la semana 8 y 24 finalizaron el tratamiento en la semana 28; mientras que los que presentaron el ARN-VHC detectable entre la semana 8 y 24 suspendieron el BCV en la

-

semana 28 continuando la terapia doble hasta la semana 48, siendo la RVS del 63%.

- **Grupo 3 o BCV en una duración fija:** 44 semanas de tratamiento con PEGIFN y RBV además de 800 mg cada 8 horas de BCV. Se obtuvo una RVS del 66%.

La tasa de RVS fue de un 96% en aquellos pacientes con ARN-VHC indetectable entre la semana 8 y 24 incluidos tanto en el grupo 2 como el 3. En cambio, en aquellos pacientes con ARN-VHC detectable en la semana 8 que suspendieron BCV en la semana 28 del grupo 2 obtuvieron una RVS del 66%; mientras que aquellos pacientes incluidos en el grupo 3 en que se mantuvo la terapia triple hasta la semana 48, se logró una RVS en el 75% de los pacientes.

En base a los resultados obtenidos en el estudio SPRINT-2 y el análisis de datos *post hoc* en el informe de la *European public assessment reports (EPAR)* de la *European Medicines Agency (EMA)*,<sup>244</sup> el tratamiento con BCV guiado según la respuesta recomendado en pacientes nunca tratados previamente consiste en:

- Finalizar el tratamiento en la semana 28 en pacientes con un ARN-VHC indetectable en la semana 8 y 24.
- Los pacientes con ARN-VHC detectable entre la semana 8 y 24, deben realizar tratamiento con terapia triple hasta la semana 36 y mantener PEGIFN y RBV hasta la semana 48.
- En pacientes cirróticos se recomienda 44 semanas de terapia triple con BCV.
- Los pacientes que presentaron una disminución de menos de 1 log<sub>10</sub> UI/ml del ARN en la semana 4 del tratamiento obtuvieron una RVS inferior al 40% en todos los grupos del estudio, por lo que no se recomienda iniciar el tratamiento con BCV; en cambio, la RVS fue superior en aquellos pacientes con una disminución superior a 1 log<sub>10</sub> UI/ml del ARN en la semana 4: 51%, 81% y 79% en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente.

En el ensayo RESPOND-2 de BCV en pacientes con VHC genotipo 1 pretratados, respondedores parciales o recaedores se trataron 4 semanas con PEGIFN y RBV previo a la randomización en 3 grupos.<sup>245</sup>

- **Grupo 1 o control:** 44 semanas de tratamiento con PEGIFN y RBV, además de placebo. Se obtuvo una RVS del 21,3%.
- **Grupo 2 o según respuesta:** PEGIFN y RBV además de 800 mg cada 8 horas de BCV durante 32 semanas. Los pacientes con ARN-VHC detectable entre la semana 8 y 12 continuaron el tratamiento con PEGIFN, RBV y placebo hasta la semana 48, con una RVS del 58,6%.
- **Grupo 3 o de BCV en una duración fija:** 44 semanas de tratamiento con PEGIFN y RBV además de 800 mg cada 8 horas de BCV alcanzándose una RVS en el 66,5% de los casos.

En cualquier caso, se suspendió el tratamiento cuando el ARN-VHC fue detectable en la semana 12. La tasa de RVS en los grupos 2 y 3 fue superior en los pacientes recaedores a tratamientos previos (69% y 75%, respectivamente) que en los pacientes respondedores parciales a tratamientos previos con PEGIFN y RBV (40% y 52%, respectivamente). La RVS también fue superior en aquellos que presentaban una disminución superior a 1 log<sub>10</sub> UI/ml del ARN en la semana 4 del tratamiento (73% y 79%, respectivamente, frente a los que no lograban dicha disminución: 33% y 34%, respectivamente).

En base a dicho estudio y al análisis *post hoc* del informe EPAR de la EMA, se aprobó la duración del tratamiento con 32 semanas de PEGIFN, RBV y BCV seguido de 12 semanas de PEGIFN y RBV tanto en respondedores tempranos como en tardíos en la semana 8 de tratamiento. En pacientes cirróticos, presentaron una RVS del 77,3% en el grupo 3 pero solamente un 35,3% en el grupo 2, por lo que se aprobó una duración de 44 semanas con PEGIFN, RBV y BCV. A pesar de estar excluidos del estudio, la EMA aprobó este mismo esquema de tratamiento en pacientes respondedores nulos a tratamientos previos.<sup>244</sup>

Los estudios fase III de TLV en pacientes con el VHC genotipo 1 nunca tratados previamente son el ADVANCE y el ILLUMINATE.

El estudio ADVANCE aleatorizó a los pacientes en 3 grupos diferentes:<sup>246</sup>

- **Grupo placebo PR48:** 48 semanas de PEGIFN y RBV más placebo. Se obtuvo una tasa de RVS del 44%.
- **Grupos T8/PR y T12/PR:** 8 o 12 semanas de tratamiento con TLV 750 mg cada 8 horas con PEGIFN y RBV seguido de PEGIFN y RBV hasta 24 o 48 semanas en función si se obtiene la RVR extendida (ARN-VHC indetectable en la semana 4 y 12 del tratamiento), lográndose una RVS del 69% y 75%, respectivamente.

Los pacientes que obtuvieron la RVR extendida, la tasa de RVS fue elevada tanto en el grupo T8/PR (83%) como en el T12/PR (89%). En cambio, los pacientes que no lograron la RVR extendida, la RVS fue del 50% en el grupo T8/PR y del 54% en el grupo T12/PR.

El estudio de optimización ILLUMINATE evaluó el beneficio de los pacientes que obtuvieron la RVR extendida después de 12 semanas de tratamiento triple con PEGIFN, RBV y TLV al recibir 12 (grupo T12PR24) o 36 (grupo T12PR48) semanas adicionales de tratamiento con PEGIFN y RBV.<sup>247</sup> La RVS fue del 92% en el grupo T12PR24 y del 87,5% en el grupo T12PR48. Por ello, se estableció una duración de 12 semanas de tratamiento con la biterapia tras 12 semanas de terapia triple en los pacientes que obtuvieron la RVR extendida. Tanto en los pacientes que no obtuvieron la RVR extendida como los pacientes cirróticos se debe continuar el tratamiento hasta la semana 48, debido que en pacientes cirróticos con RVR extendida la RVS fue del 92% en los tratados hasta las 48 semanas y del 67% en los que lo finalizaron a las 24 semanas.

El estudio REALIZE evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con TLV, PEGIFN y RBV en pacientes pretratados tanto respondedores nulos, respondedores parciales como recaedores al tratamiento previo.<sup>248</sup> Los pacientes incluidos fueron aleatorizados al tratamiento con TLV además de PEGIFN y RBV con o sin periodo

previo de 4 semanas de tratamiento con PEGIFN y RBV o a un grupo control solamente tratado con PEGIFN y RBV más placebo. Los pacientes tratados con TLV lograron una RVS del 65% frente al 17% en el grupo control, sin diferencias significativas entre los que iniciaron el tratamiento con TLV inmediatamente o de forma diferida.

### *Factores predictores de la respuesta al tratamiento*

Los factores predictores de una RVS inferior al tratamiento con la terapia triple son:<sup>249</sup>

- Relacionados con el huésped:
  - Polimorfismo IL28B: TT y CT.
  - Raza negra.
  - IMC superior a 25.
  - Cirrosis
- Relacionados con el VHC:
  - Genotipo 1a.
  - CV inicial superior a 400.000 UI/mL.
- Relacionados con el tratamiento:
  - Ser respondedor parcial o respondedor nulo a un tratamiento previo.
  - La disminución del ARN-VHC inferior a 1 log<sub>10</sub> UI/ml del ARN en la semana 4 del tratamiento triple con BCV.

Se considera una respuesta virológica temprana cuando el ARN VHC es detectable en la semana 4 pero indetectable en la semana 12, y se mantiene hasta el final del tratamiento. La respuesta virológica tardía consiste en la disminución de más de 2 log<sub>10</sub> UI/ml del ARN VHC en la semana 12 respecto al basal, pero con un valor detectable, seguido de un nivel indetectable en la semana 24 que se mantiene hasta el final del tratamiento.

### *Dosificación del tratamiento*

El tratamiento triple consiste en PEGIFN alfa-2a 180 µg o alfa-2b 1,5 µg/Kg cada semana vía subcutánea, RBV 1.000-1.200 mg cada día administrada cada 12 horas vía

oral según el peso corporal si se utiliza PEGIFN alfa-2a y 800-1.400 mg cada día administrada cada 12 horas vía oral según el peso corporal si se utiliza PEGIFN alfa-2b. En un primer momento TLV se dosificó en 750 mg, 2 comprimidos de 375 mg, cada 8 horas vía oral y, posteriormente, se aprobó la dosis de 1125 mg, 3 comprimidos de 375 mg, cada 12 horas al evidenciarse la no inferioridad.<sup>250</sup> Boceprevir se dosifica en 800 mg, 4 cápsulas de 200 mg, cada 8 horas vía oral. Ambos IP requieren administrarse con comida, TLV necesita al menos 20 g de contenido graso para su correcta absorción. En los estudios pivotaes, TLV se utilizó en combinación con PEGIFN alfa-2a mientras que BCV con ambos tipos de PEGIFN. Un estudio posterior, TLV demostró una tasa de RVS equivalente al compararse combinado con los diferentes PEGIFN.<sup>251</sup>

#### ***Monitorización de la efectividad***

La monitorización de la efectividad del tratamiento requiere la determinación de los niveles de ARN-VHC mediante un método sensible y exacto que se mantenga durante todas las determinaciones.<sup>197</sup> Para supervisar y decidir la duración del tratamiento, el análisis cuantitativo del ARN-VHC debe realizarse en momentos concretos, cuyo resultado determine la duración del tratamiento según el tratamiento guiado por respuesta, la suspensión del tratamiento según las reglas establecidas o la respuesta al tratamiento.

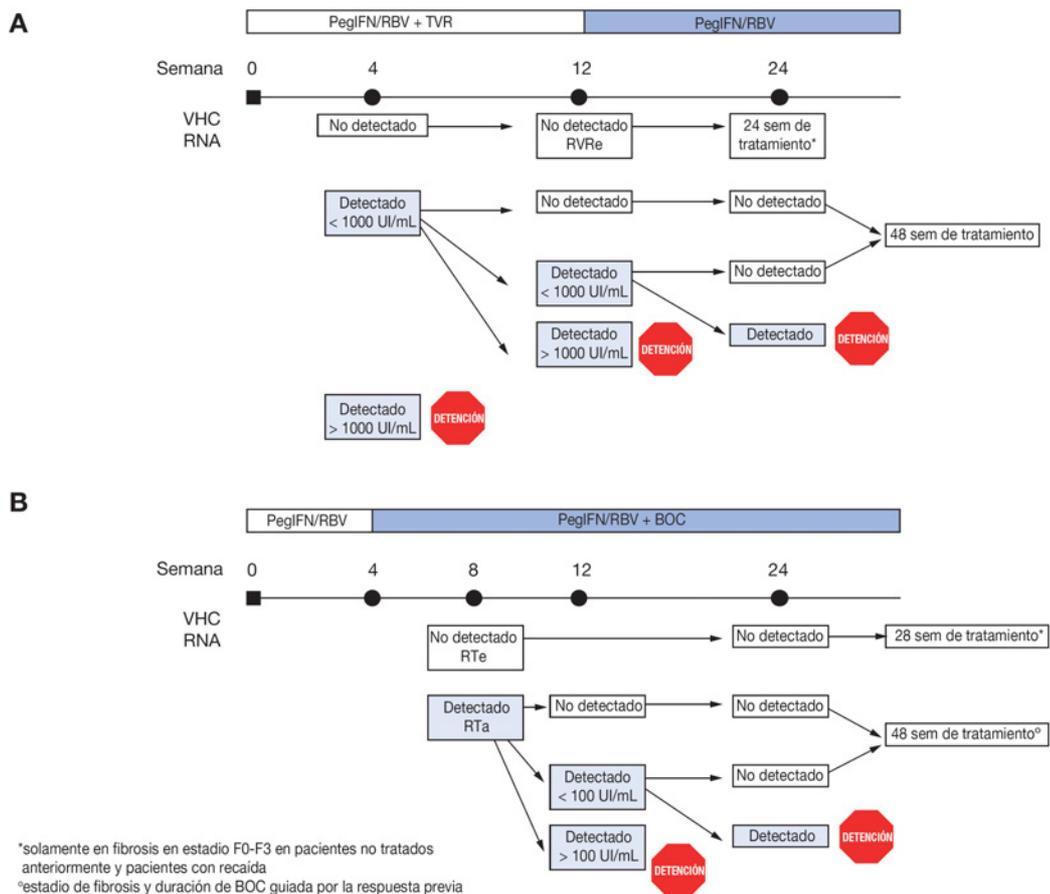
En la triple terapia con BCV se determina el ARN-VHC en las semanas 4, 8, 12, 24, al final del tratamiento y a las 12 o 24 semanas tras la finalización del mismo. En el tratamiento con TLV, la cuantificación del ARN-VHC, debe determinarse en la semana 4, 12, 24, al final del tratamiento y a las 12 o 24 semanas tras la finalización del mismo.<sup>79</sup>

#### ***Terapia guiada según la respuesta al tratamiento***

Según el análisis retrospectivo de los datos del estudio SPRINT-2, las reglas de suspensión del tratamiento consisten en interrumpir la triple terapia con BCV cuando el ARN-VHC es superior a 100 UI/ml en la semana 12 del tratamiento, si el virus es detectable en la semana 24 o ante una recaída viral o *breakthrough*.<sup>243</sup>

El análisis retrospectivo del estudio ADVANCE permitió definir las reglas de suspensión de la triple terapia con TLV: debe suspenderse el tratamiento siempre que el ARN-VHC sea superior a 1.000 UI/ml en la semana 4 o 12 del tratamiento y si ocurre una recaída virológica.<sup>246</sup>

Los esquemas de tratamiento de terapia triple con BCV o TLV son iguales en pacientes nunca tratados previamente que en pretratados, se detallan en la figura 5 siguiente:



**Figura 5:** Esquemas de tratamiento de terapia triple con A) TLV o B) BCV. TLV: telaprevir. BCV: boceprevir. RVRe: respuesta virológica rápida extendida. RTe: respuesta temprana. RTa: respuesta tardía. (De: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of hepatology 2014;60:392-420).

### Seguridad del tratamiento con AAD de primera generación con PEGIFN y RBV

La adición de un IP de primera generación, BCV o TLV, al tratamiento con PEGIFN y RBV supone una RVS superior que la terapia doble pero incrementa también la tasa de reacciones adversas, tanto en frecuencia como en severidad de los efectos adversos relacionados con el PEGIFN y RBV.<sup>243, 245, 246, 248</sup>

Además se debe tener en cuenta que tanto BCV como TLV son inhibidores potentes y sustratos del CYP3A y pueden afectar los niveles plasmáticos de otros medicamentos, incrementándose el riesgo de efectos adversos.

La aparición de reacciones adversas puede requerir la disminución de dosis de PEGIFN o RBV, nunca de BCV o TLV, o la suspensión definitiva del tratamiento. En los estudios de registro de BCV y TLV, algunos efectos fueron más frecuentes respecto al tratamiento con PEGIFN y RBV: la anemia y disgeusia ocurrieron con mayor frecuencia en el régimen con BCV, así como la anemia, prurito, erupción cutánea y molestias anorectales en el caso de TLV.<sup>243, 246</sup>

La suspensión del tratamiento fue necesaria en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con TLV y entre el 12% y el 16% de los pacientes tratados con BCV.<sup>243, 246</sup> En cambio, en estudios de práctica clínica real, la tasa de suspensión prematura del tratamiento debido a los efectos adversos fue del 18% tanto en tratamientos con BCV como con TLV.<sup>252</sup>

Durante la terapia triple no se permite la reducción de dosis de BCV o TLV, por el posible riesgo de aparición de resistencias.

Según los estudios de registro de los AAD de primera generación, la aparición de reacciones adversas consideradas graves fue del 6,9% en caso de TLV, siendo el placebo con PEGIFN y RBV del 2,9%; y del 11% en tratamientos con BCV, siendo el control del 8%.<sup>253, 254</sup> En cambio, según un estudio llevado a cabo en condiciones de práctica clínica real, la tasa de efectos adversos graves fue del 13% en tratamientos que contenían BCV y del 11% en tratamientos con TLV.<sup>252</sup>

Además de los efectos adversos de PEGIFN y RBV, se debe considerar algunas reacciones relacionadas con BCV o TLV que se describen a continuación.

-

### Alteraciones hematológicas

La anemia aparece en una mayor proporción de pacientes tratados con la triple terapia que con respecto a la doble. En los ensayos clínicos, la anemia fue más frecuente en tratamientos basados en BCV que en TLV.

En el estudio SPRINT-2, la anemia se reportó en el 49% de los pacientes tratados con BCV, comparado con el 29% de la biterapia. Los niveles de Hb <100 g/l fue del 45% y 41% de los pacientes tratados con BCV comparado con el 26% de los casos en el grupo PEGIFN y RBV. Se observó unos niveles de Hb <85 g/l en el 5-9% de los pacientes tratados con BCV siendo el 4% en el grupo control.<sup>243</sup> La utilización de EPO fue del 47% y 46% en los grupos tratados con BCV, frente al 22% y 14% de los grupos placebo según los estudios de registro.<sup>253, 254</sup> El 3% de los pacientes tratados con BCV requirieron una transfusión sanguínea.<sup>243, 248</sup>

En el estudio ADVANCE con TLV, se observó unos niveles de Hb <100 g/l en el 36% de los pacientes tratados con TLV frente al 14% del grupo control. Se reportaron niveles de Hb <85 g/l en el 9% de los pacientes tratados con TLV, comparado con el 2% del grupo control. Entre el 1% y 3% de los pacientes con TLV suspendieron el tratamiento debido a la anemia. Se obtuvieron resultados similares en el estudio REALIZE que incluía pacientes tratados previamente. El manejo de la anemia en estos estudios solamente se llevó a cabo disminuyendo la dosis de RBV, puesto que la utilización de EPO no estaba permitida. Se requirió una transfusión sanguínea en el 12% de los pacientes tratados con TLV, frente al 5% del grupo control.<sup>246, 248</sup>

En estudios en condiciones de práctica clínica real, se observó una mayor proporción de pacientes con anemia. En el estudio HCV-TARGET, el 52% de los pacientes tratados con BCV y el 50% de los tratados con TLV presentaron unos niveles de Hb <100 g/l, mientras que el 15% y el 17% de los tratados con BCV y TLV reportaron una Hb <85 g/l. El manejo de la anemia consistió en la disminución de la dosis de RBV en el 42% de los pacientes tratados con IP, el 37% requirió el tratamiento con EPO y el 11% necesitó una transfusión.<sup>252</sup>

La patogénesis de la anemia debido a la triple terapia se debe a que tanto BCV y TLV como PEGIFN causan mielosupresión.<sup>253, 254</sup> Como se ha descrito anteriormente, la RBV produce anemia hemolítica produciendo una disminución de la actividad fosfatasa de los eritrocitos.<sup>255</sup>

El abordaje de la anemia requiere, en primer lugar, la disminución de la dosis de RBV. Si es insuficiente, se inicia el tratamiento con EPO e incluso se puede necesitar una transfusión sanguínea. En ocasiones, la anemia se resuelve con la suspensión del AAD de primera generación. En ningún caso se debe reducir la dosis de BCV o TLV debido al incremento del riesgo de desarrollar resistencias.

Durante el tratamiento con BCV, la presencia de neutropenia grave fue del 24-25% frente al 15% del grupo control en pacientes nunca tratados previamente, mientras que se observó en el 19-20% frente al 9% del grupo control en pacientes pretratados. Se requirió la utilización de G-CSF en el 12% de los casos tratados con BCV frente al 6% del grupo control.<sup>243, 245, 256</sup>

### Erupción cutánea

Los efectos adversos dermatológicos son frecuentes en los tratamientos basados en TLV. Se observó un 56% de casos con erupción cutánea con TLV frente al 34% con PEGIFN y RBV, así como el 47% de prurito frente al 28% con la biterapia.<sup>254</sup> En los estudios de fase III, se requirió un 5-7% de suspensiones de tratamiento debido a la erupción cutánea.<sup>246, 248</sup> Habitualmente, estos síntomas se resuelven al finalizar el tratamiento, pero se puede necesitar semanas hasta la completa remisión.

La mitad de los casos de erupción cutánea aparece durante las primeras 4 semanas del tratamiento con TLV y generalmente no afecta más del 30% de la superficie corporal.<sup>257</sup>

En los ensayos fase II y III de TLV, ocurrieron casos raros de reacciones adversas graves dermatológicas como el síndrome de Steven-Johnson o afectación sistémica con eosinofilia.<sup>254</sup>

En los pacientes tratados con BCV, la tasa de efectos adversos dermatológicos fue similar al grupo control.<sup>253</sup> A pesar de ello, se han reportado casos graves de efectos adversos cutáneos.<sup>258</sup>

Los efectos adversos dermatológicos leves o moderados no requieren la suspensión del tratamiento, deben tratarse con emolientes y corticoides tópicos, así como antihistamínicos sistémicos que no interaccionen con TLV. Se debe evitar la utilización de corticoides sistémicos por el riesgo de posible interacción. La aparición de erupción grave requiere la interrupción inmediata de TLV.<sup>257</sup>

#### Molestias anorectales

En los ensayos clínicos, la frecuencia de síntomas anorectales fue del 26,2% de los pacientes tratados con TLV, frente al 5,4% del grupo control. Dichos síntomas consisten en la aparición de hemorroides, prurito y molestia anal. Generalmente se presentan durante las 2 primeras semanas de tratamiento, son efectos leves o moderados que raramente suponen la discontinuación del tratamiento y se resuelven al finalizarlo.<sup>246, 248, 254</sup>

El tratamiento es sintomático con tratamiento tópico como corticoides o anestésicos locales o antihistamínicos sistémicos.

#### Disgeusia

En los ensayos clínicos con BCV, se reportó un 35% de casos de disgeusia frente al 16% del grupo control en pacientes nunca tratados previamente y el 44% frente al 11%, respectivamente, en pacientes tratados.<sup>243, 245, 253</sup> Consiste en la sensación de sabor metálico en la cavidad bucal durante todo el tratamiento. Puede provocar la pérdida de apetito y la consecuente disminución de peso. No existe ningún tratamiento específico aunque algunos expertos recomiendan bebidas amargas como la tónica antes de las comidas.

-

### Interacciones farmacológicas

Tanto BCV como TLV son sustratos, parcialmente metabolizados, e inhibidores potentes de los isoenzimas del citocromo P450, como el CYP3A4, responsables del metabolismo de un elevado número de medicamentos.

La administración concomitante de medicamentos mayormente metabolizados por esta vía junto con BCV o TLV puede suponer una mayor exposición y el riesgo de reacciones adversas. Por otro lado, aquellos medicamentos inductores o inhibidores potentes del CYP3A4 pueden aumentar o disminuir la exposición a BCV o TLV. Por todo ello, está contraindicada la coadministración de BCV o TLV con inductores potentes o medicamentos altamente dependientes de dicha vía metabólica. Ambos AAD también son sustratos e inhibidores de la glicoproteína-P. Algunos medicamentos contraindicados y ampliamente utilizados son la alfuzosina, carbamazepina, fenitoína, rifampicina, algunas estatinas y algunas benzodiazepinas.<sup>253, 254, 259</sup>

Se requieren bases de datos actualizadas para la revisión de las interacciones potenciales y ante la detección de interacciones es necesario realizar un abordaje adecuado con el ajuste de dosis de la medicación concomitante, o la sustitución por alternativas terapéuticas más seguras. También se debe tener en cuenta la medicación que no requiere prescripción médica y la fitoterapia.<sup>260</sup>

### Tratamiento con antivirales de acción directa de segunda generación

Durante el año 2014, la EMA aprobó SOF, SMV para el tratamiento con PEGIFN y RBV o en combinaciones libres de IFN y daclatasvir (DCV) en tratamiento combinado con SOF, y en 2015, las combinaciones libres de IFN: SOF/ledipasvir (LDV) y ombitasvir/paritaprevir potenciado con ritonavir y dasabuvir (3D).<sup>2</sup>

### Mecanismo de acción<sup>261</sup>

Sofosbuvir es un análogo de nucleótido que inhibe la ARN polimerasa NS5B dependiente de ARN del VHC de una forma competitiva al unirse en el lugar catalítico

de la polimerasa del virus. Es activo frente a todos los genotipos del VHC (pangenotípico) y presenta una elevada barrera de resistencias.

Simeprevir y paritaprevir son IP NS3/NS4 de segunda generación activos frente el VHC de genotipo 1 y 4, presentando una baja barrera de resistencias.

Daclatasvir, LDV y ombitasvir son inhibidores de la NS5A, cuya función parece modular la replicación del ARN viral y regular la respuesta al IFN endógeno. Presentan actividad pangenotípica y baja barrera de resistencia.

Dasabuvir es un análogo de nucleósido que inhibe la ARN polimerasa NS5B dependiente de ARN del VHC mediante una inhibición alostérica en el punto de unión de la polimerasa vírica. Es activo frente al genotipo 1 y presenta una baja barrera genética de resistencias.

### *Eficacia y dosificación del tratamiento con AAD de segunda generación*

#### **Genotipo 1**

##### **SOF, PEGIFN Y RBV**

La opción SOF 400 mg cada 24 horas combinado con PEGIFN y RBV durante 12 semanas en el ensayo clínico fase III NEUTRINO obtuvo una RVS total del 89% en pacientes nunca tratados previamente, 92% en el subtipo 1a y 82% en el 1b.<sup>262</sup> Los pacientes cirróticos obtuvieron una RVS inferior (80%) respecto a los no cirróticos (92%). Los pacientes que fracasaron al tratamiento no presentaron variantes del VHC resistentes a SOF.

En base a una estimación realizada por la agencia americana de medicamentos, la *Food and Drug Administration* (FDA), a partir de los datos del estudio NEUTRINO, se predijo una tasa de respuesta del 78% en pacientes pretratados, a pesar de otros resultados estimados que difieren de los de la FDA.<sup>263</sup>

**SMV, PEGIFN Y RBV**

La combinación PEGIFN, RBV y SMV 150 mg cada 24 horas administrado después de una comida fue evaluada en los ensayos clínicos de fase III QUEST-1 y QUEST-2 en pacientes nunca tratados previamente. Los pacientes infectados por el subtipo 1b lograron una RVS del 85% y los de subtipo 1a, 84% cuando no se detectaba ninguna sustitución Q80K en la secuencia de la proteasa NS3 y el 58% en los que se detectó dicha sustitución. En pacientes cirróticos la RVS fue del 60%. Asimismo, en pacientes que recibieron 24 semanas de tratamiento, la RVS fue del 69% en aquellos pacientes que la CV era detectable en la semana 4 del tratamiento frente al 93% en aquellos que en la semana 4 presentaban una CV indetectable.<sup>264, 265</sup>

En pacientes que fracasaron a un tratamiento previo con PEGIFN y RBV, la RVS en pacientes con subtipo 1b fue del 86% y el 70% con 1a. En este subgrupo de infección por el VHC subtipo 1a, se logró la RVS en el 78% de los casos que no presentaban ninguna sustitución Q80K frente a un 47% de los que presentaban dicha mutación.<sup>266</sup> En el estudio fase III ATTAIN en pacientes pretratados con biterapia, el 70% de los pacientes respondedores parciales y el 44% de respondedores nulos obtuvieron la RVS.<sup>267</sup>

En pacientes coinfectados por VIH/VHC nunca tratados previamente, la RVS fue del 79%, los respondedores parciales obtuvieron el 70% frente a un 54% en respondedores nulos después de 12 semanas de tratamiento. Los pacientes pretratados presentaron una RVS del 87% después de 24 semanas de tratamiento.<sup>268</sup>

En base a la evidencia comentada, se recomienda dicha combinación durante 12 semanas de tratamiento seguida de PEGIFN y RBV durante 12 semanas adicionales en pacientes nunca tratados o recaedores y 36 semanas adicionales con biterapia en respondedores parciales o nulos, así como en pacientes cirróticos. No se recomienda el tratamiento en pacientes infectados por el subtipo 1a con la sustitución Q80K en la proteasa NS3 detectable. Se requiere suspender el tratamiento en pacientes con un nivel de ARN-VHC  $\geq 25$  UI/ml en la semana 4, 12 o 24 del tratamiento.<sup>2</sup>

**SMV, SOF CON O SIN RBV**

La combinación SMV 150 mg cada 24 horas después de una comida junto con SOF 400 mg con o sin RBV se estudió en el estudio COSMOS. En respondedores nulos a terapias previas con un grado de fibrosis inferior a F2, se obtuvo una RVS del 93% y 96% durante 12 semanas de tratamiento sin y con RBV, respectivamente; y 93% y 79% sin y con RBV después de 24 semanas. En pacientes con un grado de fibrosis F3 o F4, después de 12 semanas de tratamiento se obtuvo una RVS del 93% tanto sin como con RBV, 100% y 93% después de 24 semanas de tratamiento sin y con RBV, respectivamente.<sup>269</sup>

Según el estudio TRIO en la práctica clínica habitual, se obtuvo una RVS del 88% en pacientes no tratados no cirróticos, 75% en no tratados cirróticos, 87% en pretratados no cirróticos y el 76% en pretratados cirróticos.

Se recomienda añadir RBV al tratamiento durante 12 semanas en pacientes cirróticos. Si los pacientes presentan contraindicación a RBV, se recomienda 24 semanas de tratamiento.<sup>2</sup>

**SOF/LDV CON O SIN RBV**

La combinación SOF/LDV 400/90 mg en un comprimido cada 24 horas fue evaluado en los ensayos clínicos ION-1, ION-2 y ION-3.<sup>270-272</sup> En pacientes nunca tratados previamente se obtuvo una RVS del 99% después de 12 semanas de tratamiento y prácticamente el mismo resultado (97%) cuando se añadió RBV. Las mismas tasas de respuesta se alcanzaron después de 24 semanas: 98% y 99%, sin y con RBV, respectivamente.<sup>270</sup> En pacientes no cirróticos que no habían recibido tratamiento previo que se trataron con SOF/LDV sin RBV durante 8 semanas presentaron una RVS del 94%, 93% con RBV y 95% sin RBV durante 12 semanas. Un análisis *post hoc* determinó que solamente los pacientes con una CV basal <600.000 UI/ml podían tratarse durante 8 semanas.<sup>272</sup>

En pacientes pretratados con biterapia o terapia triple con BCV o TLV, obtuvieron una tasa de RVS de 94% y 96% sin o con RBV, respectivamente. Después de 24 semanas, la RVS fue del 99% tanto en la rama que se trató con RBV como sin ella.<sup>271</sup>

En base a los estudios publicados, se recomienda 12 semanas de tratamiento sin RBV en pacientes no cirróticos, con RBV en cirróticos. En pacientes que presenten alguna contraindicación a la RBV, pueden tratarse 24 semanas con SOF/LDV. En pacientes cirróticos con factores de respuesta inferior, el tratamiento puede prolongarse a 24 semanas con RBV.<sup>2</sup>

### **3D CON O SIN RBV**

La combinación en un solo comprimido de ombitasvir 75 mg, paritaprevir 12,5 mg potenciado con ritonavir 50 mg debe administrarse dos comprimidos cada 24 horas junto con comida, así como un comprimido cada 12 horas de dasabuvir 250 mg.

Según el estudio SAPPHERE-I, los pacientes nunca tratados previamente no cirróticos obtuvieron una RVS después de 12 semanas de tratamiento con RBV del 95% en el subtipo 1a y del 98% en el subtipo 1b.<sup>273</sup> En el estudio PEARL, en el subtipo 1a, se obtuvo una RVS del 90% sin RBV y del 97% con RBV. La RVS fue del 99% en el subtipo 1b con o sin RBV.<sup>274</sup>

Según el estudio SAPPHERE-II, los pacientes no cirróticos que habían sido tratados con PEGIFN y RBV obtuvieron una RVS del 96% en el subtipo 1a y del 97% en el subtipo 1b después de 12 semanas de tratamiento con RBV.<sup>275</sup> En el estudio PEARL-II se demostró una RVS del 100% en el subtipo 1a sin RBV y del 97% con RBV.<sup>276</sup>

En el estudio TURQUOISE-II, los pacientes con cirrosis compensada, obtuvieron una RVS del 92% después de 12 semanas de tratamiento y del 96% después de 24 semanas. En el subtipo 1a, la RVS fue del 88,6% después de 12 semanas de tratamiento y del 94,2% después de 24 semanas. En el subtipo 1b la tasa de RVS fue del 98,5% después de 12 semanas y del 99% después de 24 semanas de tratamiento.<sup>277</sup>

Según los estudios publicados, se recomienda 12 semanas de tratamiento sin RBV en el subtipo 1b no cirróticos, con RBV en cirróticos; en el subtipo 1a sin cirrosis 12 semanas con RBV, siendo 24 semanas con RBV en cirróticos.<sup>2</sup>

### **SOF, DCV CON O SIN RBV**

El régimen SOF 400 mg cada 24 horas y DCV 60 mg cada 24 horas durante 12 semanas fue evaluado en pacientes sin cirrosis, siendo la RVS del 98% en pacientes nunca tratados. En tratamientos de 24 semanas se obtuvo el 100% de la RVS en pacientes nunca tratados no cirróticos, el 100% y el 95% sin y con RBV en pacientes tratados, incluso con BCV o TLV.<sup>278</sup>

Se recomienda añadir RBV al tratamiento de pacientes que presentan cirrosis en base a los datos de los estudios con otros AAD. Si la RBV está contraindicada, se recomienda alargar el tratamiento a 24 semanas.<sup>2</sup>

## **Genotipo 2**

### **SOF Y RBV**

Es la opción terapéutica preferente, SOF 400 mg cada 24 horas junto con RBV durante 12 semanas. El estudio fase III FISSION se evaluó los pacientes tratados durante 12 semanas sin tratamiento previo: se obtuvo una RVS del 95%, en pacientes no cirróticos fue del 97% y del 83% en cirróticos.<sup>262</sup>

En el estudio FUSION se evaluó 12 y 16 semanas de tratamiento: se obtuvo una RVS del 82% y 89%, respectivamente, en pacientes no cirróticos, siendo 60% y 78% en pacientes cirróticos.<sup>279</sup>

En el ensayo clínico VALENCE, se obtuvo una RVS del 97% en pacientes nunca tratados no cirróticos, 100% en pacientes nunca tratados cirróticos, 91% en pretratados no cirróticos y 88% en pretratados cirróticos.<sup>280</sup>

No hubo ninguna recaída virológica y los pacientes recaedores no presentaron selección de variantes del VHC resistentes a SOF. Se recomienda prolongar el tratamiento a 16 o 20 semanas en pacientes con cirrosis pretratados.<sup>2</sup>

### **SOF, PEGIFN Y RBV**

En un estudio fase II se evaluó el tratamiento de 12 semanas con SOF 400 mg cada 24 horas, PEGIFN y RBV en 23 pacientes pretratados, 14 con cirrosis. La RVS fue del 96%.<sup>281</sup> Este régimen puede considerarse en pacientes cirróticos y/o pretratados.<sup>2</sup>

### **SOF Y DCV**

En un estudio fase II, se evaluó SOF 400 mg y DCV 60 mg cada 24 horas durante 24 semanas de tratamiento, se obtuvo una RVS del 92%.<sup>278</sup>

Se considera que 12 semanas de tratamiento son suficientes y esta opción terapéutica se reserva a pacientes que fracasan a otras combinaciones.<sup>2</sup>

## **Genotipo 3**

### **SOF, PEGIFN Y RBV**

En un estudio fase II se evaluó SOF 400 mg cada 24 horas junto con PEGIFN y RBV en pacientes pretratados. Se obtuvo una RVS del 83%, siendo la mitad de los pacientes cirróticos.<sup>281</sup>

En otro estudio fase II, 9 de los 10 pacientes nunca tratados previamente obtuvieron la RVS.<sup>282</sup>

Se considera una opción terapéutica en pacientes que hayan fracasado al tratamiento previo con SOF y RBV.<sup>2</sup>

### **SOF Y RBV**

El estudio fase III FISSION evaluó SOF 400 mg cada 24 horas junto con RBV en pacientes nunca tratados previamente, durante 12 semanas y se obtuvo una RVS del 56%, siendo del 61% en no cirróticos y del 34% en cirróticos.<sup>262</sup>

En el estudio FUSION se obtuvo una RVS del 30% y del 62% después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.<sup>279</sup>

En el ensayo clínico VALENCE, después de 24 semanas de tratamiento, se obtuvo las siguientes RVS: en pacientes nunca tratados el 94% en no cirróticos y el 92% en cirróticos, en pacientes pretratados el 87% en no cirróticos y el 67% en cirróticos.<sup>280</sup>

Los pacientes que fracasaron con esta combinación, no presentaron selección de variantes del VHC resistentes a SOF.

Esta combinación puede ser apropiada durante 24 semanas de tratamiento a pesar que se considera subóptima en pacientes cirróticos pretratados, y en pacientes que no respondieron a un tratamiento previo con PEGIFN y RBV.<sup>2</sup>

#### **SOF Y DCV**

En un estudio fase II se evaluó la utilización de SOF 400 mg cada 24 horas y DCV 60 mg cada 24 horas durante 24 semanas, obteniéndose una RVS del 89% en pacientes nunca tratados no cirróticos.<sup>278</sup>

En el estudio ALLY-3 de fase III, los pacientes se trataron durante 12 semanas con una RVS del 97% en pacientes nunca tratados no cirróticos y del 58% en cirróticos. En pacientes tratados, se obtuvo una RVS del 94% en no cirróticos y 69% en cirróticos.<sup>283</sup>

En base a los estudios publicados, se recomienda 12 semanas de tratamiento en pacientes sin cirrosis y 24 semanas de tratamiento con RBV en pacientes pretratados cirróticos a pesar de no haber suficientes datos sobre la inclusión de RBV a dicho régimen.<sup>2</sup>

#### **Genotipo 4**

##### **SOF, PEGIFN Y RBV**

En el estudio fase III NEUTRINO se evaluó SOF 400 mg cada 24 horas junto con PEGIFN y RBV durante 12 semanas en pacientes nunca tratados previamente y

obtuvieron una RVS del 96%. Los pacientes que fracasaron con esta combinación, no presentaron selección de variantes del VHC resistentes a SOF.<sup>262</sup>

No hay datos disponibles sobre la utilización de esta combinación en pacientes tratados previamente o en coinfectados por VIH/VHC.<sup>2</sup>

### **SMV, PEGIFN Y RBV**

En un estudio fase III se evaluó la utilización de SMV 150 mg cada 24 horas, PEGIFN y RBV, y se obtuvo una RVS del 83% en pacientes nunca tratados previamente, 86% en recaedores, 60% en respondedores parciales y 40% en respondedores nulos. En ningún caso se detectó alguna sustitución Q80K en la secuencia de la proteasa NS3.<sup>284</sup>

En pacientes nunca tratados previamente y recaedores se recomienda 12 semanas de tratamiento triple seguido de 12 semanas de biterapia con PEGIFN y RBV. En pacientes respondedores parciales o nulos, se recomienda 12 semanas de tratamiento triple seguido de 36 semanas con biterapia.<sup>2</sup>

### **SOF/LDV CON O SIN RBV**

Se recomienda SOF/LDV 400/90 mg cada 24 horas, en pacientes no cirróticos tanto no tratados previamente como tratados. En base a los datos obtenidos en pacientes con genotipo 1, se recomienda añadir la RBV al tratamiento en pacientes cirróticos. Si el paciente presenta alguna contraindicación a la RBV o una escasa tolerancia, puede considerarse SOF/LDV durante 24 semanas. También se recomienda 24 semanas de tratamiento con SOF/LDV y RBV en pacientes cirróticos tratados previamente que presenten factores predictores de peor respuesta al tratamiento.<sup>2</sup>

### **OMBITASVIR, PARITAPREVIR, RITONAVIR Y RBV**

En el estudio PEARL-I se evaluó la combinación de ombitasvir 75 mg, paritaprevir 12,5 mg potenciado con ritonavir 50 mg, dos comprimidos cada 24 horas junto con comida, y RBV durante 12 semanas, en pacientes no cirróticos nunca tratados y tratados previamente, lográndose una RVS del 100% en todos los casos.<sup>285</sup>

En base a los datos obtenidos en el genotipo 1 y a la espera de la publicación de nuevos resultados, se recomienda 12 semanas de tratamiento en pacientes no cirróticos y 24 en pacientes cirróticos.<sup>2</sup>

#### **SMV, SOF CON O SIN RBV**

La combinación SMV 150 mg cada 24 horas después de una comida junto con SOF 400 mg con o sin RBV no se ha estudiado en pacientes con VHC genotipo 4. Según la extrapolación de datos del estudio COSMOS en genotipo 1, se recomienda 12 semanas de tratamiento sin RBV en pacientes no cirróticos, añadiendo RBV en pacientes cirróticos. Si el paciente presenta alguna contraindicación a la RBV, podría alargarse el tratamiento con SMV y SOF hasta 24 semanas.<sup>2, 269</sup>

#### **SOF, DCV CON O SIN RBV**

No se dispone de datos publicados sobre el régimen SOF 400 mg y DCV 60 mg cada 24 horas en genotipo 4. Los resultados obtenidos en los estudios con genotipo 1 pueden extrapolarse al genotipo 4. Los pacientes no cirróticos pueden tratarse 12 semanas, añadiendo RBV si los pacientes presentan cirrosis o alargando el tratamiento a 24 semanas en caso de pacientes cirróticos con contraindicación o intolerancia a la RBV.<sup>2</sup>

#### ***Monitorización de la efectividad<sup>2</sup>***

La monitorización de la efectividad del tratamiento con AAD de segunda generación requiere la determinación de los niveles de ARN-VHC mediante un método sensible y exacto que se mantenga durante todas las determinaciones.<sup>197</sup>

En los pacientes tratados con SOF, PEGIFN y RBV durante 12 semanas, el ARN-VHC debe determinarse antes de iniciar el tratamiento, en las semanas 4 y 12, así como 12 y 24 semanas después de haber completado el tratamiento.

En la combinación SMV, PEGIFN y RBV, el ARN-VHC debe determinarse antes de iniciar el tratamiento, en las semanas 4, 12, 24 y 48 según la duración del tratamiento y a las 12 y 24 semanas de finalizarlo.

En tratamientos libres de IFN, el ARN-VHC debe determinarse en la semana 2 para valorar la adherencia al tratamiento, las semanas 4 y 12 o al finalizar el tratamiento y 12 o 24 semanas después del tratamiento.

### *Terapia guiada según la respuesta al tratamiento<sup>2</sup>*

En los regímenes libres de IFN, la única norma de suspensión del tratamiento se ha definido en la combinación SMV, PEGIFN y RBV, cuando se presenta el ARN-VHC  $\geq 25$  UI/ml en la semana 4, 12 o 24 del tratamiento.

Asimismo, un aumento del ARN-VHC durante el tratamiento con cualquiera de las combinaciones disponibles requiere la suspensión del tratamiento.

A pesar de los resultados de eficacia obtenidos en los ensayos clínicos, los datos preliminares de la experiencia en condiciones de práctica clínica real, sugieren que aproximadamente el 10-20% de los pacientes tratados con AAD de segunda generación en diferentes combinaciones fracasen al tratamiento libre de IFN. Las mutaciones basales asociadas a resistencias a los IP y a los inhibidores del NS5A están presentes entre el 10% y el 20% de los pacientes, por lo que contribuyen al fracaso terapéutico. Sin embargo, una adherencia inadecuada y un abordaje insuficiente en la prevención de las posibles interacciones, parece explicar también la efectividad menor respecto a los ensayos clínicos.<sup>286</sup>

### *Seguridad del tratamiento con AAD de segunda generación*

Los regímenes que contienen PEGIFN y RBV presentan un perfil de seguridad similar a la biterapia, aunque puede haber alguna diferencia según el AAD de segunda generación utilizado. También se debe tener en cuenta la menor duración de los tratamientos.

Las combinaciones libres de IFN son generalmente bien toleradas, los efectos adversos graves son escasos y las interrupciones del tratamiento por este motivo son muy poco frecuentes. Existen pocos datos disponibles sobre la seguridad de los tratamientos en pacientes con cirrosis descompensada o trasplantados hepáticos.

A continuación se detallan los efectos adversos característicos de cada AAD de segunda generación.

#### Simeprevir

En el análisis de seguridad de los estudios fase II y fase III, se observó exantema y prurito en el 22,9% y 23,8% en los pacientes tratados con SMV en comparación con el 16,7% y 17,4%, respectivamente, del grupo control tratado con biterapia. Durante el tratamiento con SMV, los pacientes presentaron fotosensibilidad en el 3,2% de los casos respecto al 0,6% del grupo control. Por ello, son importantes las medidas de fotoprotección solar y recomendaciones higiénicas básicas. El incremento de bilirrubina ocurrió en el 8,4% de los pacientes comparado con el 2,8% del grupo control. Ocurrieron efectos adversos graves en el 2,1% de los pacientes tratados con SMV, frente al 3% del grupo control. En ambos grupos se requirió la suspensión del tratamiento por reacciones adversas en el 2,2% de los casos.<sup>287</sup>

En el estudio COSMOS, los pacientes tratados 12 semanas con SMV y SOF sin RBV presentaron astenia en un 25% de los casos, cefalea en el 21%, náuseas en el 21%, insomnio en el 14%, prurito en el 11%, erupción en 11% y fotosensibilidad en el 7%. Cuando los pacientes se trataban 24 semanas, presentaron mareo el 16% y diarrea el 16%.<sup>269</sup>

Simeprevir es sustrato del CYP3A4 y la glicoproteína P y un inhibidor moderado del CYP3A4, la glicoproteína-P intestinal, el transportador OAT01B1 y la proteína 2 resistente a múltiples medicamentos en el hepatocito. No se recomienda el uso concomitante con IP para el tratamiento del VIH, así como los análogos no nucleósidos, menos rilpivirina. Se contraindica la utilización de cobicistat. Simeprevir incrementa los niveles de ciclosporina y disminuye los de tacrolimus, por lo que se requiere el ajuste de dosis. La utilización de inductores del CYP3A4, como la rifampicina, puede reducir los niveles de SMV.<sup>288</sup>

-

### Sofosbuvir

Según los estudios de fase III, la tolerancia al tratamiento con SOF fue adecuada, con pocos efectos adversos graves y escasas suspensiones de tratamiento por este motivo.<sup>262, 279</sup>

A pesar que SOF es un inhibidor de la glicoproteína P intestinal, presenta un correcto perfil de posibles interacciones. Tanto ciclosporina como tacrolimus pueden incrementar los niveles de SOF.<sup>289</sup>

### Daclatasvir

Los efectos adversos más frecuentes de DCV tanto en combinación con PEGIFN y RBV como con SOF con o sin RBV, son la astenia, la cefalea y las náuseas, similar a SOF.<sup>278, 290</sup>

Daclatasvir es sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P e inhibe el transportador OATP1/3 y la glicoproteína P. Daclatasvir puede incrementar la exposición a estatinas y la utilización concomitante con ritonavir puede incrementar la exposición a DCV, por lo que debe reducirse a 30 mg diarios, mientras que efavirenz disminuye sus niveles.<sup>291</sup>

### Sofosbuvir/ledipasvir

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue entre el 0% y el 2% en tratamientos de 8 hasta a 24 semanas sin o con RBV. Comparando con el grupo control, los efectos adversos más frecuentes fueron astenia y cefalea.<sup>271, 272</sup>

Ledipasvir es sustrato e inhibidor de la glicoproteína P y del transportador BCRP, pudiendo incrementar la exposición de las estatinas.<sup>292</sup>

### Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina

Los efectos adversos más frecuentes fueron prurito, astenia, náuseas e insomnio. Los efectos adversos graves tuvieron lugar en el 2,5% de los pacientes tratados y se requirió la suspensión del tratamiento por este motivo en el 1-2% de los pacientes. La

-  
elevación de la ALT generalmente ocurrió durante las primeras 4 semanas de tratamiento y se resolvió espontáneamente. El incremento transitorio de la bilirrubina indirecta se observó en pacientes que recibieron RBV, debido a la inhibición del transportador de la bilirrubina por parte del paritaprevir.<sup>273-276</sup>

La combinación de estos fármacos antivirales inhiben el CYP3A4, la glicoproteína-P intestinal, los transportadores OATP1B1/3, 1B1, UGT1A1, CYP2C8 y BCRP. Efavirenz y rilpivirina y cobicistat están contraindicados. En caso de estar en tratamiento con ritonavir 100 mg al día junto con un IP para el tratamiento del VIH, debe suspenderse ritonavir y administrar el IP al mismo tiempo que ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Se requiere una dosis superior de omeprazol, se debe reducir la dosis de las estatinas y de amlodipino. Gemfibrozilo incrementa los niveles de dasabuvir y carbamazepina reduce tanto paritaprevir como dasabuvir, por ello están contraindicados. Tampoco se recomienda el uso de etinilestradiol como anticonceptivo.<sup>293, 294</sup>

## Tratamiento en situaciones especiales

### *Pacientes con cirrosis compensada*

Los pacientes con cirrosis compensada deben tratarse en ausencia de contraindicaciones con el objetivo de prevenir complicaciones a corto y medio plazo. La incidencia de descompensaciones o de CHC disminuye en pacientes que logran RVS tras el tratamiento, a pesar que la respuesta es inferior.<sup>295</sup> La tasa de respuesta de la terapia triple es superior a la doble en pacientes con genotipo 1 afectados de cirrosis a pesar que el grado de fibrosis avanzada sea un factor de respuesta insuficiente al tratamiento.

Se requiere una detección de reacciones adversas y un manejo más estrecho debido a una peor tolerancia al tratamiento. Los efectos adversos hematológicos son más frecuentes en este subgrupo de pacientes, debido a que los valores iniciales de neutrófilos y plaquetas son menores.<sup>296</sup> En regímenes de tratamiento que incluyen BCV o TLV en pacientes cirróticos con plaquetas inferiores a 100.000/ml y unos niveles de albúmina sérica <35 g/l presentan un mayor riesgo de efectos adversos.<sup>297</sup>

Por todo ello, se recomienda el tratamiento con triple terapia en pacientes cirróticos en centros de referencia y se contraindica en pacientes con cirrosis descompensada.

Los pacientes con cirrosis compensada son candidatos prioritarios a recibir tratamiento combinado con AAD de segunda generación según los regímenes especificados anteriormente.<sup>2</sup>

Una vez se logra erradicar el VHC, los pacientes cirróticos deben mantener el seguimiento clínico puesto que las complicaciones como la HTP o el CHC disminuyen pero siguen siendo posibles.

#### *Pacientes coinfectados por VIH/VHC*

La progresión de la enfermedad hepática está acelerada en pacientes coinfectados por VIH/VHC, sobretodo aquellos inmunocomprometidos con CD4 bajos, por ello es recomendable iniciar rápidamente la terapia antiretroviral hasta lograr incrementar los CD4 por encima de 200 células/ $\mu$ l.<sup>298</sup>

Las indicaciones del tratamiento y la valoración inicial es idéntica que en pacientes mono infectados. La pauta de PEGIFN es la misma pero no se ha definido claramente la dosis de RBV: debe dosificarse según el peso en pacientes con VHC de genotipo 1 (15 mg/kg cada 24 horas) a pesar de que no se ha demostrado la superioridad frente a 800 mg cada 24 horas.<sup>299</sup> En genotipos 2 y 3 puede recomendarse la dosis de 800 mg cada 24 horas. Se requieren 48 semanas de tratamiento, extensible a 72 en pacientes que en la semana 12 no han negativizado el virus; en genotipos 2 o 3, con CV baja al inicio del tratamiento si obtienen la RVR y presentan fibrosis leve, pueden acortar el tratamiento a 24 semanas.<sup>300, 301</sup>

En pacientes coinfectados por VIH/VHC de genotipo 1, tanto no tratados previamente como tratados, puede considerarse la triple terapia con BCV o TLV, con una tasa de RVS superior a la terapia doble. Se debe tener en cuenta las posibles interacciones clínicamente relevantes con el tratamiento antiretroviral, a pesar que existe evidencia de seguridad en la utilización concomitante de BCV o TLV con los análogos

de nucleósidos, no análogos como efavirenz, inhibidores de la integrasa como raltegravir y algunos inhibidores de la proteasa incluso potenciados con ritonavir.<sup>302, 303</sup>

La indicación de los nuevos AAD es la misma en pacientes coinfectados por VIH/VHC que en los mono infectados. Sin embargo, se debe tener en cuenta las posibles interacciones entre el tratamiento para la HCC y los antiretrovirales, por lo que puede ser necesario ajustar las dosis de algunos fármacos o el cambio de tratamiento antiretroviral previo al inicio de los AAD de segunda generación.<sup>2</sup>

### *Pacientes con problemas de abuso de alcohol y drogas*

El abuso de alcohol es un factor de riesgo en pacientes con el VHC asociado a la progresión de la enfermedad hepática hasta el estadio de cirrosis y CHC. Los pacientes que consumen alcohol antes de iniciar el tratamiento no deberían excluirse del mismo, a pesar que es aconsejable que suspendan dicho consumo de alcohol durante el tratamiento. Se debe proporcionar soporte psiquiátrico o psicológico adecuado para mantener la adherencia. Parece que la respuesta al tratamiento es inferior en este grupo de pacientes.<sup>304-306</sup>

Se recomienda a los ADVP el abandono del consumo y seguir una terapia adecuada de sustitución al menos 6 meses antes de iniciar el tratamiento del VHC. Dichos pacientes requieren seguimiento estrecho de un equipo multidisciplinar que incluya la monitorización de la adherencia y el soporte psiquiátrico o psicológico.<sup>307</sup> En pacientes en tratamiento de sustitución con metadona la tasa de abandono del tratamiento es superior que en pacientes sin estos antecedentes.<sup>308</sup>

No se han publicado resultados de eficacia y seguridad de pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona, pero, en cambio, se han realizado estudios de posibles interacciones entre metadona con BCV y TLV, sin que se haya observado ningún cambio clínicamente relevante.<sup>309-311</sup> El consumo de drogas recreativas o ilegales debe contraindicarse durante el tratamiento con BCV o TLV, por el posible riesgo que

los antivirales aumenten los niveles de dichas drogas y se produzca una sobredosis potencialmente mortal.<sup>311, 312</sup>

No se han descrito posibles interacciones clínicamente relevantes entre el tratamiento sustitutivo con metadona y los AAD de segunda generación, SMV o SOF. No se han llevado a cabo estudios de interacciones entre dichos AAD y drogas recreacionales.<sup>2</sup>

## **ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON PEGINTERFERON Y RIBAVIRINA**

### **Relación entre el virus de la hepatitis C y las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes sin tratamiento**

Se ha reportado una mayor morbilidad psiquiátrica en pacientes con HCC.<sup>313-316</sup> Una tasa superior de trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con el VHC puede deberse a un riesgo superior de la infección en pacientes psiquiátricos aunque también por un efecto directo o indirecto del VHC sobre el SNC. Así, siendo la prevalencia del VHC en la población europea del 2%, en pacientes psiquiátricos es del 6,7-8,5%, mientras que en pacientes ADVP, la prevalencia es del 30-98%.<sup>317-319</sup>

Existe evidencia que la propia infección por el VHC se asocia directamente a síntomas psiquiátricos. La estigmatización y el enfrentamiento a una infección crónica aumenta el riesgo de padecer depresión y ansiedad.<sup>320</sup> El tiempo transcurrido desde el inicio de la infección se ha relacionado con la severidad de los síntomas de depresión y ansiedad.<sup>321</sup>

La astenia es el síntoma más frecuente en los pacientes con HCC, no se relaciona con la evolución de la enfermedad y mejora después del tratamiento con la RVS.<sup>322, 323</sup> La astenia es el principal factor determinante de la disminución de la calidad de vida en este grupo de pacientes.<sup>324</sup> Las alteraciones cognitivas se han detectado en pacientes con daño hepático mínimo, independientemente de la morbilidad psiquiátrica o los

problemas de adicción a drogas intravenosas. Igualmente, los pacientes que obtuvieron la RVS, mejoraron los trastornos cognitivos.<sup>122, 325, 326</sup>

Varios estudios han demostrado que el VHC induce cambios directos o indirectos en el SNC, que pueden producir síntomas neuropsiquiátricos.<sup>122, 326-328</sup> Se ha sugerido que el VHC penetra en el SNC y se replica en una baja proporción.<sup>329, 330</sup>

### **Alteraciones neuropsiquiátricas durante el tratamiento con peginterferón alfa-2 y ribavirina**

El tratamiento con PEGIFN y RBV está asociado a la aparición de alteraciones neuropsiquiátricas en los pacientes.<sup>180</sup>

La depresión es un efecto adverso frecuente durante el tratamiento de la HCC que puede afectar a la mitad de los pacientes tratados con PEGIFN y RBV.<sup>331-333</sup> La aparición o empeoramiento de la astenia es también muy frecuente en los pacientes en tratamiento. Una proporción importante de pacientes presenta insomnio, irritabilidad y ansiedad. Menos frecuentes son las alteraciones cognitivas y otras alteraciones como psicosis e ideación suicida.<sup>3, 5, 334-343</sup>

Los síntomas neurovegetativos y somáticos, como la astenia, el dolor, las alteraciones gastrointestinales y la anorexia, ocurren las primeras semanas del tratamiento con una elevada frecuencia y pueden persistir todo el tratamiento.<sup>334</sup> Los síntomas del estado de ánimo y cognitivos que incluyen la depresión, los problemas de concentración y memoria y la anhedonia, aparecen después de al menos 4 semanas de tratamiento, con una mayor intensidad de los síntomas depresivos a partir de la semana 8, en cierta proporción de pacientes.<sup>334, 344</sup> La mayor parte de estos síntomas aparecen entre la semana 10 y la 24 del tratamiento, y algunos de ellos pueden persistir hasta la finalización del mismo.<sup>335</sup> Generalmente, los síntomas neuropsiquiátricos se resuelven al finalizar el tratamiento, pero existen casos de persistencia, recurrencia o nuevo desarrollo.<sup>345, 346</sup>

A pesar de que se han propuesto múltiples mecanismos de la toxicidad neuropsiquiátrica en pacientes en tratamiento para el VHC, existen dos vías etiológicas mayores, correspondientes a la alteración del metabolismo de las monoaminas y la disfunción neuroendocrina. Así el tratamiento con PEGIFN se asocia a cambios inmunológicos, hormonales y neurobiológicos.<sup>347</sup>

Existen estudios que han determinado la capacidad del IFN para alterar la síntesis, el sistema de transporte y el recambio de las monoaminas.<sup>348-351</sup> Otros estudios demostraron que el IFN, como inmunomediador, induce alteraciones de las vías enzimáticas involucradas en el metabolismo de la mayor parte de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina y la noradrenalina.<sup>352</sup> Dichas alteraciones consisten en la activación del enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) que degrada el triptófano por vías neurotóxicas, resultando un déficit de serotonina y un incremento de la síntesis de quinurenina, que puede asociarse a cambios cognitivos al incrementarse los metabolitos potencialmente neurotóxicos.<sup>352, 353</sup> La inducción de alteraciones del metabolismo de la serotonina y la dopamina tienen un papel importante en el desarrollo de la depresión y la astenia.

Otro mecanismo que explicaría los efectos neuropsiquiátricos del IFN son los cambios en la función neuroendocrina. La administración de IFN incrementa la liberación de ACTH y cortisol mediante la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal.<sup>354</sup> Esta reactividad del eje durante la administración aguda se asocia a una depresión mayor en un tratamiento de mayor duración con IFN.<sup>354</sup> Cuando el IFN se libera de forma crónica, no sucede la activación de este eje. Se demostró que 12 semanas de tratamiento con IFN se asoció a un allanamiento de las curvas de ACTH y cortisol diurnos.<sup>355</sup> Este efecto está relacionado con la disfunción de la señalización de los receptores corticosteroideos, ya que se han determinado citoquinas inflamatorias que alteran la función del receptor glucocorticoide, generando resistencia a dicho receptor en algunas células.<sup>356, 357</sup>

## ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

La adherencia terapéutica se define como el grado de coincidencia entre la conducta del paciente en la administración de los medicamentos con las instrucciones proporcionadas por el personal sanitario.<sup>358, 359</sup> Los pacientes pueden presentar dificultades en la administración del tratamiento, sobre todo en aquellos con enfermedades crónicas. Incluso en un entorno de ensayo clínico, en que los pacientes son monitorizados estrechamente, la tasa de adherencia es del 43-78%.<sup>360</sup>

En el contexto del tratamiento de la HCC, debe diferenciarse la adherencia inadecuada al tratamiento debido a la omisión de dosis por parte de los pacientes, de la reducción de dosis y la discontinuación del tratamiento antiviral por recomendación del personal médico debido a la aparición de efectos adversos a los antivirales.<sup>361</sup> En algunos estudios no se distingue claramente si la disminución o suspensión del tratamiento es por decisión del paciente, sea de forma consciente o debido a olvidos, o bien por recomendación del médico prescriptor.<sup>358, 362, 363</sup>

Sin unas recomendaciones estándares para la medida de la adherencia al tratamiento de la HCC, algunos estudios publicados definen la adherencia al tratamiento antiviral como la toma igual o superior al 80% de las dosis prescritas, o en al menos el 80% de la duración del tratamiento.<sup>364, 365</sup> La medida de la adherencia más frecuentemente utilizada en el tratamiento de la HCC es la regla del 80/80/80, definida como la administración de un porcentaje igual o superior al 80% del número de dosis teóricas de PEGIFN, un porcentaje igual o superior al 80% de las dosis teóricas de RBV, así como una duración igual o superior al 80% de la duración prevista del tratamiento.<sup>364</sup> Según una carta al Director, se insiste que en los mencionados estudios se midió la tasa de exposición al tratamiento antiviral y no la adherencia a la que hacen referencia.<sup>366</sup>

Se dispone de diferentes métodos para obtener la adherencia al tratamiento de la HCC, desde el recuento de comprimidos, las dispensaciones realizadas en los servicios de farmacia, los dispositivos electrónicos como la tecnología MEMS, la aplicación de

■ cuestionarios, la adherencia auto-reportada por el paciente o los diarios de medicación, entre otros. Los diferentes métodos presentan ventajas y limitaciones.<sup>358, 360</sup>

Los factores de riesgo conocidos determinantes de la no adherencia al tratamiento con PEGIFN y RBV son el abuso de sustancias, la falta de abordaje correcto de síntomas neuropsiquiátricos durante el tratamiento antivírico, la falta de soporte familiar o social, no haber recibido ningún tratamiento previo, la experiencia del paciente al tratamiento y el estado de la enfermedad, la inexperiencia del equipo clínico, el servicio de atención insuficiente y el manejo inadecuado de las reacciones adversas.<sup>360, 367-371</sup>

## RELACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

Completar la totalidad de la medicación recomendada mejora el resultado del tratamiento tanto en las enfermedades infecciosas como en las crónicas.<sup>360, 372, 373</sup>

A pesar que algunos estudios han estudiado la asociación de la adherencia al tratamiento con la RVS, no existen resultados definitivos que concreten la adherencia mínima permitida para lograr la respuesta al tratamiento.<sup>374-379</sup>

La dificultad de la asociación se debe a que la medida de la adherencia en los diferentes estudios es heterogénea: desde la regla 80/80/80, una duración superior al 80% del tiempo previsto de tratamiento, completar al menos el 80% de las dosis recomendadas del tratamiento o la estratificación de la adherencia en diferentes rangos.<sup>374-376, 378, 379</sup> Dichos estudios no diferencian claramente entre la no adherencia al tratamiento por parte del paciente, de la reducción o suspensión del mismo por parte del prescriptor para el abordaje de los efectos adversos.

En dos estudios se concluyó que más de la mitad de los pacientes con una adherencia de al menos el 80% obtuvo la RVS mientras que el 10% de los pacientes con una

adherencia inferior al 60% lograban la RVS.<sup>375, 378</sup> En estudios en que se realizó un análisis multivariado, se determinó la relación entre la adherencia al tratamiento y una probabilidad superior en la obtención de la RVS.<sup>374, 376, 377, 379</sup>

## **ABORDAJE ACTUAL DE LA HEPATITIS C CRÓNICA**

### **Plan estratégico de la hepatitis C crónica en el Sistema Nacional de Salud**

El pasado 26 de marzo de 2015, el Consejo Interterritorial del SNS aprobó el Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C con el objetivo de disminuir la morbimortalidad causada por el VHC en la población española, desde un abordaje eficiente de la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes afectados.<sup>380</sup>

Para ello se establecieron una serie de líneas estratégicas y objetivos presentados en la tabla 2:

**Tabla 2:** Líneas estratégicas del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el SNS.

LÍNEA ESTRATÉGICA	OBJETIVOS ESPECÍFICOS
<b>1 EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cuantificar la magnitud del problema y describir la epidemiología.</li> <li>– Reducir la incidencia de la hepatitis C con medidas de prevención primaria.</li> <li>– Promover el diagnóstico precoz en poblaciones de riesgo como prevención secundaria.</li> <li>– Prevenir la morbimortalidad de la hepatitis C como prevención terciaria.</li> </ul>
<b>2 ESTRATEGIA TERAPÉUTICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Establecer los parámetros clínicos adecuados para caracterizar al paciente candidato al tratamiento.</li> <li>– Caracterizar los centros donde se llevará a cabo el seguimiento de los pacientes.</li> <li>– Establecer los criterios para el tratamiento de la HCC en el SNS.</li> <li>– Definir la estrategia terapéutica según las opciones terapéuticas disponibles en el SNS.</li> </ul>
<b>3 COORDINACIÓN E IMPLEMENTACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Conocer las actuaciones terapéuticas llevadas a cabo con el VHC en el SNS.</li> <li>– Garantizar el acceso a los AAD en condiciones de equidad.</li> <li>– Monitorizar la efectividad terapéutica y los resultados en salud en los pacientes tratados.</li> <li>– Armonizar las actuaciones en los agentes implicados.</li> </ul>
<b>4 AVANCE DEL CONOCIMIENTO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fomentar el avance del conocimiento en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el SNS mediante actuaciones específicas en el área I+D+I</li> </ul>

Las recomendaciones generales y pautas actuales de tratamiento de la Estrategia terapéutica para la HCC por el VHC en el SNS fueron publicadas el 1 de abril del 2015 y establecen las siguientes recomendaciones generales:<sup>381</sup>

1. Todos los pacientes con una HCC son candidatos a recibir tratamiento antiviral.
2. El tratamiento con regímenes vía oral se prioriza a los siguientes grupos de pacientes:
  - Pacientes con un grado de fibrosis hepática de F2 a F4.

- Pacientes en lista de espera de trasplante hepático.
  - Pacientes trasplantados con recidiva.
  - Pacientes no respondedores a la terapia triple.
  - Pacientes trasplantados no hepáticos.
  - Pacientes con manifestaciones extrahepáticas.
3. Los pacientes con grado de fibrosis F0-F1, el tratamiento puede diferirse y realizar una monitorización estrecha.
  4. El tratamiento está indicado en pacientes con riesgo elevado de transmisión de la infección y en mujeres en edad fértil con deseo de embarazo.
  5. Las recomendaciones terapéuticas se aplican igualmente a los pacientes coinfectados por VIH/VHC.

### **Estrategia terapéutica de aplicación en el Sistema Nacional de Salud**

Según los informes de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y la evidencia publicada hasta abril del 2015, el SNS publicó la estrategia terapéutica a seguir según los criterios de eficacia, seguridad y en función del genotipo y el grado de fibrosis (F2-F4). Los tratamientos, según los diferentes casos, requerirán una duración de entre 12 y 24 semanas. Las opciones terapéuticas se presentan en la tabla 3:

**Tabla 3:** Estrategia terapéutica para el tratamiento de la HCC en el SNS.

GENOTIPO	OPCIONES DE TRATAMIENTO
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SOF + SMV ± RBV</li> <li>– SOF + DCV ± RBV</li> <li>– SOF/LDV ± RBV</li> <li>– Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir ± RBV</li> </ul> En pacientes con fracaso a la triple terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– SOF + SMV + RBV</li> <li>– SOF + DCV + RBV</li> <li>– SOF/LDV + RBV</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SOF + RBV</li> <li>– SOF + PEGIFN + RBV</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SOF + DCV ± RBV</li> <li>– SOF/LDV ± RBV</li> <li>– SOF + PEGIFN + RBV</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SOF + SMV ± RBV</li> <li>– SOF/LDV ± RBV</li> <li>– Ombitasvir/Paritaprevir/ritonavir + RBV en no cirróticos</li> <li>– SOF + RBV</li> </ul>

### Dictamen del CatSalut sobre el tratamiento de la hepatitis C crónica

Las recomendaciones sobre la utilización de los nuevos AAD en el tratamiento de la HCC en el CatSalut fueron publicadas el 15 de abril del 2015.<sup>382</sup>

Dicho documento especifica que en la mayoría de pautas de tratamiento con AAD no se dispone de resultados comparados tanto de eficacia como de seguridad, por lo que en la selección de la alternativa terapéutica en cada caso se debe valorar el aprovechamiento adecuado de los recursos públicos y utilizar la opción más eficiente.

El *Consell Assessor de Medicació Hospitalaria de Dispensació Ambulatòria* (CAMDHA) considera que los centros donde se tratan los pacientes de HCC deben garantizar la atención multidisciplinaria, un grado de experiencia adecuado y el acceso a las tecnologías necesarias para el diagnóstico y el seguimiento del paciente durante el tratamiento.

El CAMDHA recomienda los criterios de utilización de las opciones terapéuticas para el tratamiento de la HCC en el ámbito del CatSalut.

Como en el SNS, el dictamen del CatSalut también considera como pacientes candidatos al tratamiento de la HCC independientemente del grado de fibrosis hepática a los siguientes casos y según las recomendaciones anteriores:

- Pacientes con manifestaciones extrahepáticas.
- Pacientes trasplantados no hepáticos.
- Pacientes de alto riesgo de contagio según la función social o profesional.
- Mujeres en edad fértil y deseo gestacional.

En el entorno del CatSalut, todos los tratamientos de la HCC, al igual que otros medicamentos hospitalarios de dispensación ambulatoria, deben registrarse en una aplicación con el objetivo de obtener resultados de efectividad y seguridad de los medicamentos en condiciones de práctica clínica habitual, conocer el cumplimiento de los dictámenes del programa de armonización terapéutica de los medicamentos hospitalarios de dispensación ambulatoria, aportar resultados que puedan reconsiderar el posicionamiento de un medicamento o su reevaluación y analizar la variabilidad entre centros, así como facilitar el análisis de resultados.

# JUSTIFICACIÓN

---

La HCC es un problema de salud pública de primera magnitud por sus consecuencias a medio y largo plazo en los pacientes afectados así como el riesgo de transmisión a nivel epidemiológico. El tratamiento del VHC es curativo, fundamental para evitar el avance del daño hepático y el riesgo de contagio.

Hasta el año 2014, las opciones terapéuticas disponibles se basaban en el tratamiento con PEGIFN y RBV, a pesar de que ni su efectividad ni su seguridad fuesen las óptimas. Actualmente, se dispone de varios regímenes libres de IFN, de los que se espera una elevada efectividad y mejor tolerancia en la práctica clínica diaria. Sin embargo, estas novedades terapéuticas suponen un gran impacto económico en el sistema sanitario, de modo que es necesario no descontextualizar la situación actual de priorización del tratamiento a los pacientes en estadios avanzados de enfermedad hepática por parte de las autoridades sanitarias, en beneficio de la sostenibilidad del sistema. La Guía de Práctica Clínica de la EASL publicada en el 2015 incluye todavía tratamientos basados en IFN.<sup>2</sup>

El estudio de esta tesis nace de la necesidad de abordar problemas asociados al tratamiento de la HCC que aún quedan sin resolver. Sabemos que la elevada tasa de efectos adversos al tratamiento,<sup>3, 4</sup> entre ellos, las alteraciones neuropsiquiátricas, pueden suponer un motivo importante de abandono del tratamiento por parte de los pacientes y que la adherencia inadecuada al tratamiento de la HCC repercute negativamente en la respuesta microbiológica y clínica.<sup>364</sup> De ahí la importancia de conocer la magnitud en cantidad y calidad de los EANP en nuestra población en condiciones de práctica clínica real, plantearse si un correcto seguimiento de estas alteraciones neuropsiquiátricas evita el abandono del tratamiento y mejora los resultados en salud, establecer qué factores de riesgo están asociados a la aparición de EANP y si presentan una correlación con la adherencia al tratamiento y la RVS.

▪

Actualmente, todos estos aspectos siguen siendo controvertidos en la literatura disponible,<sup>5-7</sup> y han sido objeto de estudio en la presente tesis presentando los resultados en esta memoria y en forma de una publicación científica:

Masip M, Tuneu L, Pagès N, Torras X, Gallego A, Guardiola JM, Faus MJ, Manges MA. Prevalence and detection of neuropsychiatric adverse effects during hepatitis C treatment. *Int J Clin Pharm*. DOI 10.1007/s11096-015-0177-1.

# OBJETIVOS

---

## OBJETIVO GENERAL

Evaluar los EANP y los factores de riesgo asociados durante el tratamiento con PEGIFN y RBV en pacientes con HCC en condiciones de práctica clínica real.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar la prevalencia y la gravedad de los EANP durante el tratamiento de la HCC.
2. Analizar la evolución de los EANP según las intervenciones asistenciales realizadas:
  - Describir y cuantificar las intervenciones asistenciales para el abordaje de los EANP.
  - Analizar el resultado obtenido de las intervenciones asistenciales realizadas.
3. Analizar los factores de riesgo relacionados con la aparición de los EANP.
4. Determinar el impacto de los EANP en la adherencia y la respuesta al tratamiento de la HCC.

# MATERIAL Y MÉTODOS

---

## Diseño del estudio

Estudio retrospectivo que incluye a todos los pacientes consecutivos de HCC que finalizaron el tratamiento con PEGIFN y RBV entre enero del 2005 y octubre del 2013, y fueron atendidos en la Unidad de Farmacia Ambulatoria del Servicio de Farmacia en coordinación con la Unidad de Hepatología del Servicio de Patología Digestiva y la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Medicina Interna del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, hospital universitario de nivel III de 650 camas.

## Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Participantes en ensayos clínicos.
- Pacientes con contraindicación del tratamiento basado en IFN por depresión no controlada, psicosis o epilepsia.<sup>2</sup>

## Tratamiento

Durante el estudio, los pacientes fueron tratados de la HCC mediante las siguientes combinaciones de medicamentos:

- Periodo de enero del 2005 a diciembre del 2011:<sup>176</sup>
  - PEGIFN alfa-2a 180 µg o alfa-2b 1,5 µg/kg en una inyección subcutánea semanal.
  - RBV:
    - En los genotipos 1 y 4: 15 mg/kg en dos tomas cada 12 horas vía oral en comprimidos de 200 mg.
    - En los genotipos 2 y 3:
      - 800 mg en dos tomas cada 12 horas vía oral en comprimidos de 200 mg.

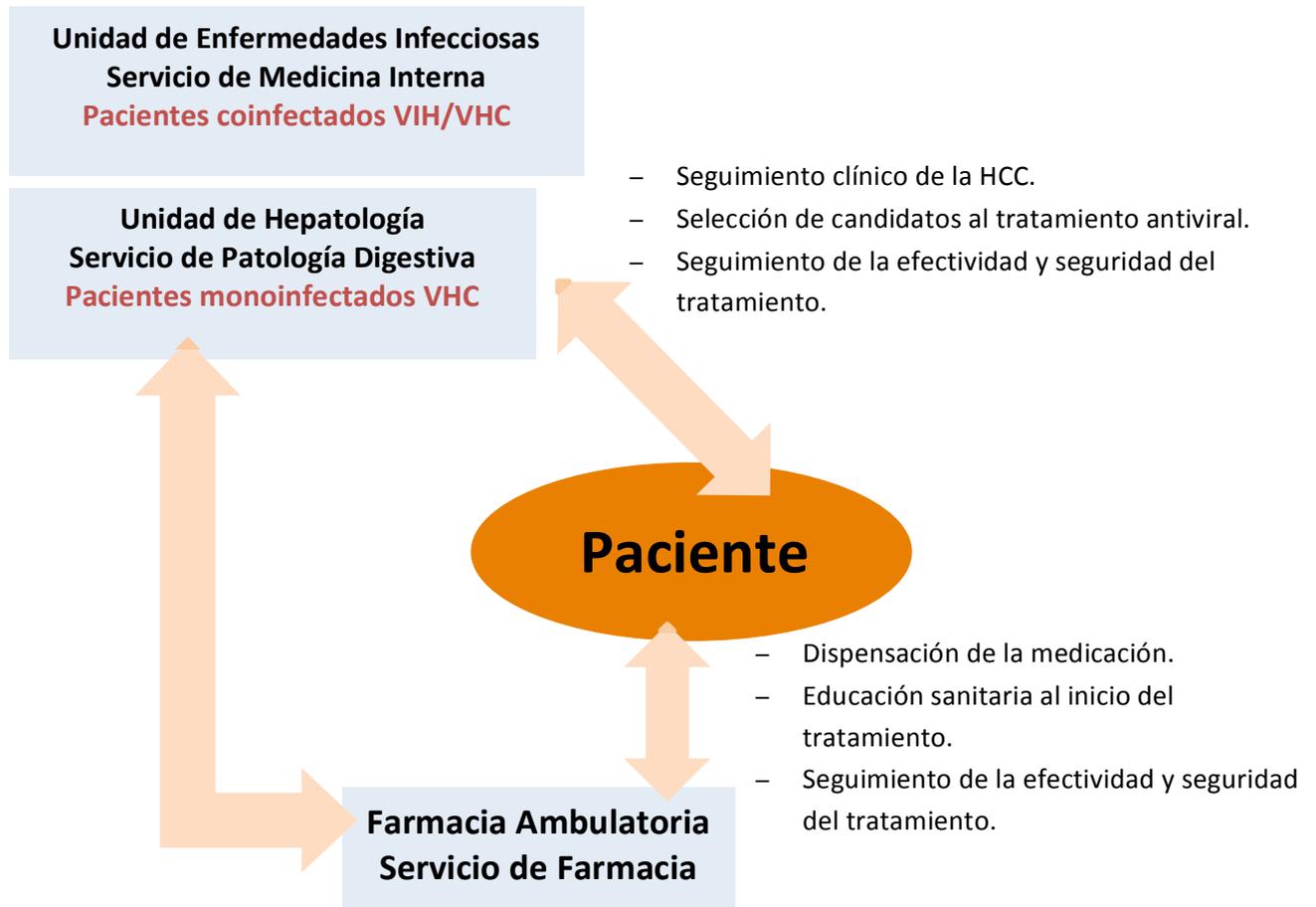
-

- 15 mg/kg en dos tomas cada 12 horas vía oral en comprimidos de 200 mg en pacientes con un IMC >25 o con factores de respuesta insuficiente al tratamiento: resistencia a la insulina, grado de fibrosis avanzada y edad avanzada.
- De enero del 2012 a octubre del 2013, en pacientes con VHC genotipo 1, además de PEGIFN y RBV recibieron:<sup>79, 383</sup>
- BCV 800 mg, en 4 cápsulas de 200 mg cada 8 horas vía oral o bien,
  - TLV 750 mg, 2 comprimidos de 375 mg cada 8 horas vía oral, y posteriormente, 1125 mg o 3 comprimidos de 375 mg cada 12 horas vía oral.

Tanto RBV como BCV o TLV requirieron la administración después de una comida, para aumentar la biodisponibilidad de los fármacos y su tolerancia.

### Actividad del equipo asistencial

En nuestro centro de salud, la Unidad de Hepatología realizó el seguimiento clínico de los pacientes mono infectados por el VHC y la Unidad de Enfermedades Infecciosas, llevó a cabo el seguimiento de los pacientes coinfectados por VIH/VHC. Así, el equipo de digestólogos en caso de pacientes mono infectados o de infectólogos en caso de pacientes coinfectados por VIH/VHC, determinaron los candidatos al tratamiento de la HCC, y realizaron el seguimiento clínico de la enfermedad según las recomendaciones de las guías clínicas en cada momento.<sup>79, 176</sup> La figura 6 muestra el flujo de la actividad asistencial del equipo multidisciplinar:



**Figura 6:** Flujo de la actividad asistencial del equipo multidisciplinar al paciente en tratamiento de la hepatitis C.

En las visitas previas al inicio del tratamiento, los facultativos registraron en la historia clínica de cada paciente los antecedentes patológicos, entre los que se encontraban la historia psiquiátrica previa o activa, los antecedentes de abuso de alcohol o de drogas y la medicación psiquiátrica en el momento de iniciar el tratamiento para la HCC.

En cada visita de seguimiento durante el tratamiento se evaluó tanto la efectividad como la seguridad del tratamiento. Se realizaron analíticas de control rutinarias en la semana 0, 2, 4, 12, 24, 36, 42, 48, 60 y 72 según la duración del tratamiento y en las semanas 12 y 24 tras su finalización para determinar la respuesta al tratamiento. En las analíticas de las semanas 0, 4, 12, 24, 48 y 72 se determinaba la CV para monitorizar la efectividad y guiar la duración del tratamiento según la respuesta.

-  
Todas las analíticas de seguimiento incluían un hemograma y los parámetros bioquímicos básicos y de función hepática. En las visitas de seguimiento también se registraban los efectos adversos comunicados por el paciente y su abordaje.

El equipo de la farmacia ambulatoria realizó la educación sanitaria de los pacientes al inicio del tratamiento de la HCC, informando sobre la dispensación y medidas de conservación de los medicamentos, el mecanismo de acción de los diferentes medicamentos, la administración del tratamiento vía subcutánea del PEGIFN y vía oral de la RBV, BCV o TLV. Además se instruyó a los pacientes sobre los posibles efectos adversos y signos de alarma, así como su manejo en cada caso. Esta información fue oral y escrita (anexo 1). Se insistió en la importancia de la adherencia al tratamiento y la monitorización de la respuesta para determinar la duración del tratamiento. Además, se elaboró el perfil farmacoterapéutico del paciente, registrando el tratamiento habitual y las terapias alternativas, y se revisaron las posibles interacciones farmacológicas a través de bases de datos de medicamentos como Micromedex® o el portal de la *Liverpool University, Hep-druginteractions*.<sup>384, 385</sup> Se proporcionó el horario de la farmacia, un teléfono de contacto y un correo electrónico para consultar cualquier duda que pudiera surgir o para referir efectos adversos asociados al tratamiento.

Se efectuaron visitas de seguimiento a los pacientes cada uno o dos meses en la farmacia ambulatoria, coincidiendo con la dispensación de la medicación, siendo fundamental la entrevista clínica inicial donde se detectaron los principales problemas relacionados con el tratamiento y centraron el motivo de la consulta. En las visitas de seguimiento con el farmacéutico se revisó la aparición de nuevos efectos adversos, se realizó las intervenciones necesarias, posteriormente descritas, y se siguió la evolución de los efectos adversos reportados previamente. Se monitorizó la efectividad y la duración del tratamiento, así como la adherencia al mismo. Finalmente, se resolvieron las dudas surgidas y se recordó la importancia de consultar al equipo clínico la aparición de nuevos síntomas. Ante la aparición de problemas relacionados con el tratamiento se solucionaron directamente con el paciente o bien con su médico correspondiente.

Se registraron y revisaron los resultados de las analíticas realizadas durante el tratamiento y al finalizarlo. Ante cualquier alteración analítica se comentó con el equipo médico y se proponían las medidas adecuadas. Igualmente, la comunicación entre los diferentes miembros del equipo clínico tuvo lugar, sobretodo, en la participación de la historia clínica electrónica cuando estuvo disponible, a través del teléfono, el correo electrónico o bien de forma directa personal.

La herramienta de comunicación básica empleada con los pacientes atendidos en la farmacia ambulatoria fue la entrevista clínica, que requirió de un espacio y tiempo adecuados. En cualquier caso, fuese una visita de inicio de tratamiento como una visita sucesiva se debía tener en cuenta el objetivo de la entrevista que condicionaría el tipo, la duración y el contenido de la misma. De los diferentes modelos de entrevista clínica se intentaba practicar la entrevista motivacional centrada en el paciente.<sup>386, 387</sup>

## Efectos adversos neuropsiquiátricos

Los EANP del tratamiento con PEGIFN y RBV considerados en el presente estudio, y según la ficha técnica, fueron las alteraciones del SNC siguientes:<sup>180, 181</sup>

- Astenia
- Cefalea
- Mareo
- Insomnio
- Alteraciones cognitivas
- Ansiedad
- Depresión
- Irritabilidad
- Otros EANP: síntomas psicóticos, recaída en el abuso de alcohol o drogas, agresividad e ideación suicida.

Se registraron todos los efectos adversos al tratamiento con PEGIFN y RBV.

-

### Gravedad de los efectos adversos neuropsiquiátricos

La gravedad de los EANP del tratamiento con PEGIFN y RBV se determinó en base a los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 4.0 publicados por el *National Cancer Institute* (NCI), *National Institutes of Health* (NIH) del *U.S. Department of Health and Human Services*. Se trata de una terminología estándar descriptiva para describir efectos adversos y determinar su gravedad en pacientes oncológicos,<sup>388</sup> por lo que no es específica de HCC.

Los términos de los CTCAE se organizan según la estructura MedDRA del *System Organ Class* (SOC) en que se identifica cada sistema anatómico o fisiológico, etiológico o funcional. Los términos de los CTCAE se agrupan por SOC y los efectos adversos se acompañan de una descripción detallada de la gravedad. Según los CTCAE, un efecto adverso es un signo perjudicial e inesperado que puede incluir una alteración analítica, síntoma o enfermedad temporal asociada a la utilización de un tratamiento o procedimiento médico que puede o no estar relacionado. Un efecto adverso representa un evento específico utilizado para la documentación médica y el análisis científico. En los CTCAE cada término de efecto adverso se define brevemente.

Los grados de gravedad de los efectos adversos de los CTCAE se clasifican en la siguiente escala:<sup>388</sup>

- **Grado 1 o leve:** asintomático o síntoma leve, requiere observación clínica únicamente, no está indicada ninguna intervención.
- **Grado 2 o moderado:** se indica una intervención mínima, local o no invasiva. Puede limitar alguna actividad de la vida diaria que requiera utensilios de cualquier tipo como preparar una comida, comprar alimentos o ropa, utilizar el teléfono o dinero, entre otros.
- **Grado 3 o grave o significativo médicamente sin riesgo vital:** requiere hospitalización o la prolongación de un ingreso hospitalario. Es invalidante y limita las actividades de la vida diaria del propio cuidado como asearse,

▪

vestirse o desvestirse, alimentarse, tomar la medicación, ir al baño pero no requiere estar encamado.

- **Grado 4 o de riesgo vital:** las consecuencias pueden poner en riesgo la vida y se requiere una intervención médica urgente.
- **Grado 5 o muerte** debido al efecto adverso.

### Intervenciones asistenciales para tratar los efectos adversos neuropsiquiátricos

Las intervenciones asistenciales realizadas en la práctica clínica habitual para la resolución de los EANP durante el tratamiento de la HCC con PEGIFN y RBV fueron las siguientes:

- **Observación:** significa que no se llevó a cabo ninguna actuación concreta sino, solamente permanecer expectante y una monitorización activa (“*wait and see*”), se recomendó a los pacientes que ante cualquier empeoramiento sintomático consultaran y en las visitas sucesivas se controló el EANP.
- **Medidas no farmacológicas o higiénico-dietéticas:**<sup>389</sup> consistió en indicar recomendaciones basadas en modificar hábitos de vida como una dieta saludable, una correcta higiene del sueño, ejercicio adecuado a la situación clínica o técnicas de relajación.
- **Medidas farmacológicas:** prescripción de medicamentos para tratar los síntomas de los EANP. Los tratamientos prescritos fueron analgésicos, especialmente paracetamol, sin nunca superar la dosis de 2 g cada 24 horas, o bien el inicio de medicación psiquiátrica como antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), o ansiolíticos como benzodiazepinas, así como el ajuste de la medicación psiquiátrica si el paciente seguía un tratamiento psiquiátrico previo.
- **Reducción de la dosis de PEGIFN o RBV, suspensión temporal o definitiva del tratamiento con PEGIFN y RBV:** en los casos necesarios se trató de mejorar la sintomatología de los EANP con la reducción de dosis de PEGIFN o RBV o ambas, o bien, ante la severidad de los EANP o la imposibilidad de su manejo

mediante otras intervenciones realizadas, finalmente se suspendía el tratamiento, temporal o definitivamente.

El abordaje de los EANP consistía en la valoración de cada EANP concreto, la evaluación de su gravedad, la propuesta de intervenciones posibles para su manejo y el seguimiento clínico en las visitas sucesivas.

Cada EANP podía ser tratado con la combinación de diferentes intervenciones según la valoración clínica en cada caso.

### Evolución de los efectos adversos neuropsiquiátricos

Los EANP se monitorizaron durante el tratamiento con PEGIFN y RBV hasta su finalización o suspensión para determinar la evolución de los síntomas según su persistencia, clasificándose en EANP:

- **Sin secuelas:** cuando el EANP se resolvía durante el tratamiento con PEGIFN y RBV mediante las intervenciones realizadas.
- **Con secuelas:** cuando el EANP persistía tras la finalización o suspensión del tratamiento de la HCC y requería tratamiento a pesar de la retirada de PEGIFN y RBV.<sup>347</sup>

### Identificación de ansiedad y depresión como efectos adversos neuropsiquiátricos

Los síntomas de ansiedad y depresión fueron identificados en la práctica clínica en la farmacia ambulatoria mediante las versiones validadas en población española de los cuestionarios *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) y *General Health Questionnaire-28* (GHQ28).<sup>390, 391</sup>

El cuestionario de HADS es un test de cribado auto administrado que consta de 14 ítems desarrollado para indicar la posible presencia de síntomas de ansiedad y depresión en pacientes ambulatorios de medicina. Consiste en una subescala de ansiedad con 7 ítems (HADS-A) y otra subescala de depresión con otros 7 ítems más

(HADS-D). Cada ítem puntúa según una escala tipo Likert de 4 puntos, pudiendo generar una puntuación máxima de 21 puntos en cada subescala. El cuestionario valora los síntomas de la semana precedente.<sup>392</sup>

El cuestionario auto administrado GHQ28 consiste en 28 ítems en 4 subescalas que detectan posibles síntomas somáticos, ansiedad e insomnio, disfunción social y depresión severa. Cada ítem tipo Likert consta de 4 categorías: la respuesta 1 y 2 puntúan 0 mientras que las respuestas 3 y 4 puntúan 1 para alteraciones agudas.<sup>393</sup>

Según el cuestionario de HADS, se consideró posible sintomatología de ansiedad o depresión cuando las subescalas presentaban una puntuación superior a 8, y probable si la puntuación resultante era igual o superior a 11 con una sensibilidad del 88,9% y 85,2% así como una especificidad del 77,2% y 73,5%, respectivamente.<sup>390</sup> El punto de corte del cuestionario GHQ28 fue considerado de 6 para una sensibilidad del 76,9% y una especificidad del 90,2%.<sup>391</sup>

Se entregó los cuestionarios de HADS y GHQ28 (anexo 2) a todos los pacientes para que los completaran voluntariamente en el domicilio al inicio del tratamiento con PEGIFN y RBV, y en las semanas 4, 12, 24, 48 y 72 del inicio del tratamiento según la duración del mismo.

Cuando el resultado de los cuestionarios era indicativo de sintomatología de ansiedad o depresión, o se reportaron síntomas neuropsiquiátricos, los pacientes con antecedentes psiquiátricos eran derivados a su psiquiatra, mientras que los pacientes sin historia psiquiátrica previa se derivaron al médico prescriptor del tratamiento de la HCC o bien al Servicio de Psiquiatría del Hospital. Cualquiera que fuese la derivación requerida, se valoraba al paciente y se prescribía tratamiento psiquiátrico si era necesario.

-

## **Adherencia al tratamiento de la hepatitis C crónica**

La adherencia al tratamiento con PEGIFN y RBV se evaluó en cada visita de seguimiento en la farmacia ambulatoria mediante el cuestionario de Haynes-Sackett durante la anamnesis del paciente.

El test auto reportado de Haynes-Sackett es un método indirecto de medida de la adherencia terapéutica consistente en formular la siguiente cuestión: “las personas a menudo presentan dificultades en la toma de sus medicamentos por un motivo u otro”,<sup>394</sup> posteriormente, se realizaba la siguiente pregunta; “¿tiene usted dificultades en tomar los suyos?”. Entonces se preguntaba a los pacientes si habían olvidado alguna toma de su medicación en alguna ocasión y si la respuesta era afirmativa, se consideraba a los pacientes no adherentes al tratamiento.<sup>395</sup> También se preguntaba por el esfuerzo que suponía el tratamiento y la capacidad del paciente para realizarlo.

La selección de este cuestionario se debió a su elevada fiabilidad ante respuestas afirmativas, la sencillez de aplicación periódica y sobretodo, por utilizar técnicas de comunicación basadas en crear un ambiente de confianza mutua entre el paciente y el profesional sanitario.

## **Respuesta al tratamiento de la hepatitis C crónica**

El objetivo del tratamiento de la HCC con PEGIFN y RBV es la obtención de la RVS.

En la tabla 4 se definen los siguientes niveles de respuesta virológica al tratamiento:

**Tabla 4:** Niveles de respuesta virológica al tratamiento de la HCC.

Nivel de respuesta	Definición
<b>Respuesta viral sostenida</b>	ARN-VHC indetectable después de 12 o 24 semanas de finalizar el tratamiento mediante un método molecular con un límite de detección $\leq 15$ UI/ml.
<b>Respuesta viral rápida</b>	ARN-VHC indetectable después de 4 semanas de iniciar el tratamiento antiviral.
<b>Respuesta nula</b>	Disminución del ARN-VHC inferior a $2 \log_{10}$ UI/ml en la semana 12 del tratamiento antiviral.
<b>Respuesta parcial</b>	Disminución del ARN-VHC superior a $2 \log_{10}$ UI/ml en la semana 12 y detectable en la semana 24 del tratamiento antiviral.
<b>Recaída virológica</b>	Reaparición del ARN-VHC en cualquier momento del tratamiento antiviral después de un resultado negativo.

## Registro de variables

Para el presente estudio, todas las variables fueron obtenidas de los cursos clínicos realizados por farmacéuticos y médicos en la historia clínica de los pacientes, así como de las hojas de seguimiento de pacientes con hepatitis C cumplimentadas por farmacéuticos (anexo 3).

Se registraron las siguientes variables:

- Datos demográficos: sexo, edad, lugar de nacimiento del paciente.
- Datos clínicos basales: IMC, hábito tabáquico, consumo de alcohol, consumo de drogas, coinfección por VIH/VHC, antecedentes psiquiátricos previos o activos (depresión, ansiedad u otras alteraciones psiquiátricas), tratamiento con medicación psiquiátrica al inicio del tratamiento de la HCC.
- Condiciones relacionadas con la HCC al inicio del tratamiento: CV, genotipo del VHC, grado de fibrosis, IL28B, nivel de ALT.
- Datos sobre el tratamiento de la HCC: tratamiento previo, tratamiento con PEGIFN alfa-2a o alfa-2b, BCV o TLV en genotipo 1 a partir de enero del 2012, duración del tratamiento, adherencia al tratamiento y efectividad según la RVS.
- Datos sobre los EANP: tipo, gravedad, intervenciones para su abordaje y evolución.

-

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau con el código IIBSP-HEP-2014-63.

### **Análisis estadístico**

Los resultados fueron analizados por el programa SPSS®, versión 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Las variables cuantitativas fueron descritas como una media  $\pm$  una desviación estándar (DE). Los resultados cualitativos fueron expresados en el cómputo y el porcentaje representativo del total (%).

En el análisis univariado de variables categóricas o continuas se aplicaron el test Chi-cuadrado (tablas de contingencia) o el test *t* de Student, respectivamente. Para analizar la asociación entre los factores de riesgo y los EANP, así como el impacto de los EANP en la adherencia al tratamiento como en la RVS, se aplicó un modelo de regresión logística multivariable. El Odds Ratio y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) fue utilizado para establecer la medida de los efectos y la fuerza de la asociación. Las pruebas de significación estadística fueron de dos colas. La significación estadística se consideró con un valor de  $p < 0,05$ .

# RESULTADOS

---

Desde enero del 2005 hasta octubre del 2013 se evaluaron 717 tratamientos diferentes en 679 pacientes con HCC: 642 pacientes recibieron 1 tratamiento, 36 pacientes recibieron 2 tratamientos y 1 paciente recibió 3 tratamientos durante el periodo de estudio.

Las características basales demográficas, clínicas y patológicas relacionadas con el VHC de los pacientes se presentan en la tabla 5. Debido al diseño retrospectivo y al periodo extenso del estudio, algunas variables no pudieron ser registradas en su totalidad (N=717), como el IMC, la IL28B cuya técnica de análisis se implantó en el 2010 o el grado de fibrosis hepática determinado mediante Fibroscan<sup>®</sup>, disponible des del año 2008. No obstante, no repercutió en el análisis de los resultados por tratarse de variables descriptivas. Los datos sobre el hábito tabáquico y antecedentes de abuso de alcohol, a pesar de ser incompletos, se consideraron en el análisis multivariado por representar prácticamente el 90% de los casos.

**Tabla 5:** Características basales de los pacientes.

<b>Edad</b>	Años	47,9 ± 10,1
	>45 años	423 (59,0)
<b>Sexo</b>	Hombres	452 (63,0)
<b>Nacidos en el extranjero</b>		32 (4,5)
<b>IMC N=407</b>		25,6 ± 3,8
	Sobrepeso (IMC ≥25)	246 (60,4)
<b>CV (UI/ml)</b>		4.961.439 ± 8.358.054
<b>Genotipo del VHC</b>	<800.000	225 (31,4)
	1	458 (63,9)
	2	42 (5,9)
	3	136 (19,0)
	4	62 (8,6)
	Desconocido	19 (2,6)
<b>IL28B N=182</b>	CC	51 (28,0)
	CT	102 (56,0)
	TT	29 (16,0)
<b>Grado de fibrosis N=269</b>	F0/F1	74 (27,5)
	F2	39 (14,5)
	F3	50 (18,6)
	F4	106 (39,4)
<b>ALT superior al límite normal</b>		578 (80,6)
<b>Hábito tabáquico N=650</b>		321 (49,4)
<b>Antecedentes de abuso de alcohol N=632</b>		168 (26,6)
<b>Antecedentes de abuso de drogas</b>		160 (22,3)
<b>Coinfección por VIH/VHC</b>		101 (14,1)
<b>Antecedentes psiquiátricos</b>	Ansiedad	131 (18,3)
	Depresión	117 (16,3)
	Ansiedad y depresión	82 (11,4)
	Otras alteraciones psiquiátricas	50 (6,9)
	Medicación psiquiátrica	124 (17,3)

Los valores se expresan como la media ± desviación estándar (DE) o la ocurrencia (porcentaje del total). IMC: Índice de masa corporal. CV: Carga viral. VHC: Virus de la hepatitis C. ALT: Alanina aminotransferasa. VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron una edad media de 48 años en el momento de iniciar el tratamiento con PEGIFN y RBV, el 63% eran hombres y solamente un 4,5% no era nacido en nuestro país. La caracterización de la población de estudio mostró que el 60,4% presentaba sobrepeso (IMC ≥25) y el 49,4% de los pacientes era fumador.

En cuanto a las características basales de la infección por el VHC, los pacientes mayoritariamente presentaban una CV alta (>800.000) en el 68,6% de los casos. El genotipo más frecuente en la muestra del estudio fue el genotipo 1 (63,9%), seguido del genotipo 3 (19%). De los 182 pacientes de los que se dispuso del dato de la IL28B, el 56% era CT, presentando una predisposición intermedia a la respuesta al tratamiento con PEGIFN y RBV. El 39,4% de los 269 pacientes de los que se disponía del grado de fibrosis, presentó un grado F4 o cirrosis hepática. La ALT fue superior al límite normal en el 80,6% de los casos. El 14,1% de los pacientes tratados era coinfectado por VIH/VHC.

Sobre la historia psiquiátrica de los pacientes que iniciaron el tratamiento, el 26,6% había presentado problemas de abuso de alcohol en el pasado y el 22,3% de abuso de drogas. Como antecedentes psiquiátricos, el 18,3% de los pacientes había padecido o presentaba depresión controlada al inicio del tratamiento, el 16,3% ansiedad y el 17,3% se trataba con medicación psiquiátrica en el momento de iniciar el tratamiento para el VHC.

Las características y resultados del tratamiento de la HCC se presentan en las tablas 6 y 7 siguientes:

**Tabla 6:** Características del tratamiento de la HCC.

<b>Tratamiento previo al inicio del estudio</b>		87 (12,1)
<b>PEGIFN alfa-2a</b>		602 (84,0)
<b>BCV o TLV</b>		45 (6,2)
<b>Duración</b>	24 semanas	211 (29,4)
	48 semanas	306 (42,7)
	72 semanas	63 (8,8)
<b>Pacientes adherentes</b>		627 (87,4)
<b>Tratamiento completado</b>		534 (74,5)

Los valores se expresan como la ocurrencia (porcentaje del total). PEGINF: Peginterferón alfa-2. BCV: Boceprevir. TLV: Telaprevir.

Los pacientes fueron tratados mayoritariamente con PEGIFN alfa-2a (84%), habiendo 45 pacientes (6,27%) con VHC de genotipo 1 que a partir de enero del 2012, según las recomendaciones vigentes,<sup>79</sup> incluyeron BCV o TLV al tratamiento con PEGIFN y RBV.

Según el cuestionario de Haynes-Sachett, el 87,4% de los pacientes fue considerado adherente al tratamiento y el 74,5% completó el tratamiento establecido, mientras que los 183 pacientes que no finalizaron el tratamiento fue debido a una respuesta inadecuada o a la suspensión prematura por efectos adversos.

**Tabla 7:** Respuesta al tratamiento de la HCC.

<b>RVR</b>		196 (27,3)
<b>Efectividad</b>	RVS	400 (55,8)
	Recaída	131 (18,3)
	No respuesta	169 (23,6)
	Desconocida	17 (2,4)
<b>Casos con algún efecto adverso</b>		710 (99,0)

Los valores se expresan como la ocurrencia (porcentaje del total).

El 55,8% de los pacientes obtuvo la RVS. Prácticamente la totalidad de los tratamientos, en 710 casos (99%), se asoció a algún efecto adverso de cualquier tipo durante el tratamiento con PEGIFN y RBV.

### 1. Prevalencia y gravedad de los EANP durante el tratamiento de la HCC

En la tabla 8 se muestra la prevalencia y gravedad de los EANP que presentaron los pacientes durante el tratamiento.

**Tabla 8:** Prevalencia y gravedad de los EANP durante el tratamiento con PEGIFN y RBV.

EANP	N (%)	GRAVEDAD			
		Grado 1- Leve	Grado 2- Moderado	Grado 3- Grave	Grado 4- Riesgo vital
Astenia	496 (69,2)	183 (36,9)	296 (59,7)	17 (3,4)	-
Cefalea	179 (25,0)	117 (65,4)	61 (34,1)	1 (0,1)	-
Mareo	35 (4,9)	29 (82,9)	6 (0,8)	-	-
Insomnio	309 (43,1)	141 (45,6)	161 (52,1)	7 (2,3)	-
Alteraciones cognitivas	55 (7,7)	36 (65,5)	19 (34,5)	-	-
Ansiedad	168 (23,4)	70 (41,7)	91 (54,2)	7 (4,2)	-
Depresión	223 (31,1)	57 (25,6)	160 (71,7)	6 (2,7)	-
Irritabilidad	187 (26,1)	120 (64,2)	65 (34,8)	2 (1,1)	-
Síntomas psicóticos	7 (0,9)	-	1 (14,3)	6 (85,7)	-
Recaída en el abuso de alcohol o drogas	6 (0,8)	-	1 (16,6)	5 (71,4)	-
Agresividad	8 (1,1)	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)	-
Ideación suicida	6 (0,8)	-	-	4 (66,6)	2 (33,3)
<b>TOTAL</b>	<b>1.679</b>	<b>754 (44,9)</b>	<b>866 (51,6)</b>	<b>57 (3,3)</b>	<b>2 (0,1)</b>

Los valores se expresan como la ocurrencia (porcentaje del total). EANP: Efectos adversos neuropsiquiátricos.

Se detectaron 1.679 EANP en 618 pacientes en tratamiento (86,2%), con una media de 2,7 EANP por paciente.

Los EANP más frecuentes fueron la astenia (69,2%), insomnio (43,1%), depresión (31,1%) e irritabilidad (26,1%). Estos EANP fueron mayoritariamente leves o moderados. Por el contrario, los EANP menos frecuentes fueron los síntomas psicóticos (0,9%), la recaída en el abuso de alcohol o drogas (0,8%) y la ideación suicida (0,8%), considerados sobretodo graves o de riesgo vital.

La adherencia de los pacientes a la respuesta de los cuestionarios de HADS y GHQ28, de carácter voluntario, fue parcial e irregular. Únicamente fueron entregados 503 cuestionarios cumplimentados por los pacientes. Completaron solamente 1 cuestionario 324 pacientes, 130 pacientes completaron 2 cuestionarios, 40 pacientes completaron 3 cuestionarios, 7 pacientes completaron 4 cuestionarios y 3 pacientes

completaron 5 cuestionarios. Los resultados de los cuestionarios de HADS y GHQ28 en las semanas 0, 4, 12, 24, 48 y 72 se muestran en la tabla 9:

**Tabla 9:** Resultados de los cuestionarios HADS y GHQ28.

Semana	N	HADS		GHQ28
		A	D	
0	272	5,6 ± 3,8	3,7 ± 3,7	4,5 ± 6,0
4	47	6,9 ± 3,6	5,7 ± 4,8	10,2 ± 6,2
12	75	7,2 ± 4,6	6,7 ± 5,0	9,6 ± 7,3
24	65	7,4 ± 4,7	6,4 ± 4,9	9,3 ± 7,0
48	38	6,7 ± 4,2	7,0 ± 4,4	11,5 ± 9,1
72	6	7,8 ± 4,8	7,3 ± 6,2	13 ± 9,7

Los valores se expresan como la media ± desviación estándar (DE). HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*. GHQ28: *General Health Questionnaire-28*. A: Subescala de ansiedad del cuestionario HADS. D: Subescala de depresión del cuestionario HADS.

La presencia de síntomas de ansiedad o depresión al inicio del tratamiento detectados utilizando los cuestionarios de HADS y GHQ28 se asoció a un riesgo superior de presentar ansiedad (OR=4,473, IC95%=2,528-9,915,  $p<0,001$  para la subescala HADS-A y OR=2,503, IC95%=1,428-4,386,  $p=0,002$  para el GHQ28) o depresión (OR=2,495, IC95%=1,311-4,749,  $p=0,007$  para la subescala HADS-D y OR=4,608, IC95% =2,626-8,084,  $p<0,001$  para el GHQ28) durante el tratamiento con PEGIFN y RBV.

En la tabla 10 se presenta la prevalencia de síntomas sugestivos de ansiedad o depresión detectados mediante los cuestionarios de HADS y GHQ28.

**Tabla 10:** Prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión según los resultados de los cuestionarios HADS y GHQ28.

Subescalas	HADS					GHQ28 >6
	Semana	N	HADS-A		HADS-D	
				≥8 y ≤11	≥11	≥8 y ≤11
<b>0</b>	272	56 (20,6%)	20 (7,4%)	33 (12,1%)	13 (4,8%)	76 (27,9%)
<b>4</b>	47	14 (29,8%)	6 (12,8%)	5 (10,6%)	8 (17,0%)	35 (76,1%)
<b>12</b>	75	18 (24,0%)	14 (18,7%)	14 (18,9%)	13 (17,6%)	44 (57,9%)
<b>24</b>	65	19 (29,2%)	11 (16,9%)	12 (18,5%)	11 (16,9%)	37 (57,8%)
<b>48</b>	38	5 (13,2%)	7 (18,4%)	12 (31,6%)	6 (15,8%)	24 (66,7%)
<b>72</b>	6	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (50,0%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)

Los valores se expresan como la ocurrencia (porcentaje del total). HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*. GHQ28: *General Health Questionnaire-28*. HADS-A: Subescala de ansiedad del cuestionario HADS. HADS-D: Subescala de depresión del cuestionario HADS.

Es importante mencionar que la detección de ansiedad y depresión no tuvo lugar únicamente mediante los cuestionarios de HADS y GHQ28, sino también a través de la anamnesis clínica en las visitas de seguimiento.

## 2. Evolución de los EANP según las intervenciones asistenciales realizadas

En las tablas 11 y 12 se presentan las intervenciones asistenciales realizadas para tratar los EANP y su evolución, respectivamente.

**Tabla 11:** Intervenciones asistenciales para el abordaje de los EANP durante el tratamiento con PEGIFN y RBV.

EANP	N (%)	INTERVENCIONES			
		Observación	Medidas no farmacológicas	Tratamiento específico	Reducción de dosis o interrupción
Astenia	496 (69,2)	34 (6,9)	458 (92,3)	3 (0,4)	4 (0,8)
Cefalea	179 (25,0)	7 (3,9)	4 (2,2)	169 (94,4)	1 (0,6)
Mareo	35 (4,9)	4 (11,4)	30 (85,7)	1 (2,9)	-
Insomnio	309 (43,1)	2 (0,6)	75 (24,3)	248 (80,3)	2 (0,6)
Alteraciones cognitivas	55 (7,7)	7 (12,7)	47 (85,4)	2 (3,6)	-
Ansiedad	168 (23,4)	6 (3,6)	37 (22,0)	136 (81,0)	4 (2,3)
Depresión	223 (31,1)	15 (6,7)	47 (21,0)	166 (74,4)	5 (2,2)
Irritabilidad	187 (26,1)	21 (11,2)	141 (75,4)	32 (17,1)	-
Síntomas psicóticos	7 (0,9)	-	1 (14,3)	2 (28,57)	4 (57,1)
Recaída en el abuso de alcohol o drogas	6 (0,8)	1 (16,6)	2 (33,3)	-	3 (50,0)
Agresividad	8 (1,1)	2 (25,0)	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)
Ideación suicida	6 (0,8)	-	-	4 (66,6)	2 (33,3)
<b>TOTAL</b>	<b>1.679</b>	<b>99 (5,69)</b>	<b>845 (48,64)</b>	<b>767 (44,15)</b>	<b>26 (1,49)</b>

Los valores se expresan como la ocurrencia (porcentaje del total). EANP: Efectos adversos neuropsiquiátricos.

Los EANP generaron 1.737 intervenciones asistenciales. Las intervenciones asistenciales podían combinarse según las necesidades de cada caso. Los pacientes con astenia durante el tratamiento fueron tratados mayoritariamente con medidas no farmacológicas (92,5%), al igual que el mareo (85,7%) y la irritabilidad (75,4%). Se requirió tratamiento farmacológico específico para el abordaje de la cefalea (94,4%), el insomnio (80,3%), la ansiedad (81,0%), la depresión (74,4%), la ideación suicida (66,6%) y la agresividad (50%). Para tratar los EANP menos frecuentes considerados de mayor gravedad fue necesaria la reducción de dosis o la interrupción prematura del tratamiento de la HCC: síntomas psicóticos (4 casos, 57,1%), recaída en el abuso de alcohol o drogas (3 casos, 50%) e ideación suicida (2 casos, 33,3%). Es necesario mencionar los 3 pacientes (0,4%) con astenia a quienes se propuso tratamiento farmacológico, los 3 pacientes con recaída en el abuso de sustancias, uno de los cuales se mantuvo en observación (16,6%) o se trataron con medidas no farmacológicas (2 casos, 33,3%), al igual que 5 pacientes con agresividad (2 casos, 25% y 3 casos, 37,5%, respectivamente).

**Tabla 12:** Evolución de los EANP durante el tratamiento con PEGIFN y RBV.

EANP	N (%)	EVOLUCIÓN	
		Sin secuelas	Con secuelas
Astenia	496 (69,2)	496 (100)	-
Cefalea	179 (25,0)	179 (100)	-
Mareo	35 (4,9)	35 (100)	-
Insomnio	309 (43,1)	284 (91,9)	25 (8,1)
Alteraciones cognitivas	55 (7,7)	54 (98,2)	1 (1,8)
Ansiedad	168 (23,4)	137 (81,5)	31 (18,5)
Depresión	223 (31,1)	173 (77,6)	50 (22,4)
Irritabilidad	187 (26,1)	185 (98,9)	2 (1,1)
Síntomas psicóticos	7 (0,9)	3 (42,85)	4 (57,1)
Recaída en el abuso de alcohol o drogas	6 (0,8)	-	6 (100)
Agresividad	8 (1,1)	6 (75,0)	2 (25,0)
Ideación suicida	6 (0,8)	3 (50,0)	3 (50,0)
TOTAL	1.679	1.555 (92,6)	124 (7,4)

Los valores se expresan como la ocurrencia (porcentaje del total). EANP: Efectos adversos neuropsiquiátricos.

La mayor parte de los EANP (1.555 EANP, 92,6%) se resolvió sin secuelas al finalizar el tratamiento. Sin embargo, los EANP con secuelas fueron especialmente frecuentes en el grupo de pacientes que desarrollaron depresión, ansiedad u otras alteraciones neuropsiquiátricas (22,4%, 18,5% y entre el 25% y el 100%, respectivamente). Estos pacientes requirieron mantener el tratamiento psiquiátrico después de haber completado o suspendido el tratamiento de la HCC, coincidiendo con la finalización del seguimiento de nuestro estudio. A los pacientes que iniciaron el tratamiento con ISRS se recomendaba mantenerlo durante al menos 6 meses después de la finalización del tratamiento de la HCC.

Requirieron medicación psiquiátrica 289 pacientes (40,3%) durante el tratamiento de la HCC: aceptaron e iniciaron dicho tratamiento 219 pacientes (30,5%), 43 pacientes (6,0%) necesitaron un ajuste de su tratamiento psiquiátrico activo, 27 pacientes (3,8%) no aceptaron iniciar el tratamiento psiquiátrico. Se derivó al Servicio de Psiquiatría a 58 pacientes (8,1%).

■

En los pacientes que iniciaron medicación psiquiátrica durante el tratamiento de la HCC, se prescribió la siguiente medicación: 152 pacientes (69,4%) recibieron benzodiazepinas, 87 pacientes (39,7%) requirieron ISRS, 11 pacientes (5,0%) hipnóticos no benzodiazepinas, 10 pacientes (4,6%) antipsicóticos y 20 pacientes (9,1%) se trataron con valeriana.

### **3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de los EANP.**

Se determinaron los factores de riesgo independientes asociados a la aparición de EANP en un análisis multivariado, que se presentan en la tabla 13:

**Tabla 13:** Factores de riesgo independientes asociados a la aparición de EANP durante el tratamiento de la HCC con PEGIFN y RBV.

<b>EANP</b>	<b>Factores de riesgo independientes</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>Astenia</b>	Edad	1,030 (1,011-1,050)	0,002
	Monoinfección VHC	1,842 (1,075-3,157)	0,026
	Sin antecedentes de otras alteraciones psiquiátricas	2,484 (1,165-5,296)	0,018
	Duración del tratamiento	2,363 (1,633-3,420)	<0,001
<b>Cefalea</b>	Sexo femenino	1,639 (1,080-2,486)	0,020
	Origen extranjero	2,412 (1,094-5,320)	0,029
	Monoinfección VHC	1,972 (1,044-3,727)	0,037
<b>Mareo</b>	Antecedentes de depresión	3,869 (1,267-11,817)	0,018
<b>Insomnio</b>	Monoinfección VHC	3,094 (1,770-5,409)	<0,001
	Duración del tratamiento	1,645 (1,174-2,306)	0,004
<b>Ansiedad</b>	Monoinfección VHC	2,645 (1,346-5,196)	0,005
	Sin antecedentes de abuso de alcohol	1,719 (1,014-2,915)	0,044
	Antecedentes de abuso de drogas	1,818 (1,023-3,229)	0,041
	Antecedentes de ansiedad	1,838 (1,010-3,343)	0,046
	Antecedentes de depresión	2,027 (1,079-3,808)	0,028
	Uso de PEGIFN alfa-2b	3,096 (1,908-5,022)	0,001
<b>Depresión</b>	Edad	1,027 (1,006-1,048)	0,010
	Hábito tabáquico	1,733 (1,146-2,620)	0,009
	Antecedentes de depresión	3,199 (1,771-5,779)	0,001
	Duración del tratamiento	1,455 (1,005-2,104)	0,047
<b>Irritabilidad</b>	Monoinfección VHC	2,114 (1,113-4,018)	0,022
	Duración del tratamiento	2,118 (1,434-3,129)	<0,001
<b>Otras alteraciones NP</b>	Origen extranjero	6,396 (1,038-39,409)	0,045
	Antecedentes de abuso de alcohol	6,480 (1,957-22,462)	0,002
	Hábito tabáquico	3,986 (1,093-14,533)	0,036
	Antecedentes de otras alteraciones psiquiátricas	3,381 (1,004-11,83)	0,049
	Medicación psiquiátrica al inicio del tratamiento	5,043 (1,644-15,470)	0,005

EANP: Efectos adversos neuropsiquiátricos. OR: odds ratio. IC: Intervalo de confianza. PEGIFN: peginterferón. NP: Neuropsiquiátricas.

Los antecedentes psiquiátricos de los pacientes fueron un factor de riesgo asociado a presentar depresión, ansiedad y otras alteraciones neuropsiquiátricas ( $p < 0,005$ ) durante el tratamiento de la HCC.

-

#### **4. Impacto de los EANP en la adherencia y la respuesta al tratamiento de la HCC.**

La adherencia al tratamiento con PEGIFN y RBV fue necesaria para obtener la RVS (OR=1,942, IC95%=1,235-3,052,  $p=0,004$ ).

Ningún EANP fue determinante ( $p \geq 0,005$ ) en la adherencia del paciente al tratamiento ni tampoco para alcanzar la RVS según un análisis multivariado de los resultados del presente estudio.

# DISCUSIÓN

---

La presente tesis evalúa la totalidad de EANP debidos al tratamiento de la HCC en una cohorte de 679 pacientes que recibieron 717 tratamientos con PEGIFN y RBV en condiciones de práctica clínica real.

La población de nuestro estudio presentaba al inicio del tratamiento una edad media de casi 48 años, el 63% eran hombres y solamente el 4,5% eran nacidos en el extranjero. En un estudio retrospectivo de Evon *et al* en condiciones de práctica clínica real incluyeron a 215 pacientes de una edad media de 45,5 años, siendo el 59% hombres y el 21% nacidos en el extranjero.<sup>396</sup> Una población similar fue incluida en el estudio prospectivo de cohortes de Martín-Santos *et al* de 176 pacientes, cuya edad media fue de 45 años, el 67,6% eran hombres y como el estudio de Evon *et al*, los nacidos en el extranjero representaban el 19%, superior a nuestro estudio. Coincidiendo con la distribución de los diferentes genotipos del VHC en la región del Sur de Europa,<sup>69</sup> en los estudios previos mencionados y el nuestro, el genotipo más frecuente fue el genotipo 1, que representó el 67%, 64% y el 63,9% de los casos, respectivamente.<sup>5, 396</sup>

Sobre los antecedentes psiquiátricos de los pacientes incluidos en el estudio, el 22,3% fue de abuso de drogas, similar al estudio de Martín-Santos *et al* que presentó un 22%, e inferior al 48% del estudio de Evon *et al*. Los pacientes con antecedentes de ansiedad fueron el 18,3%, similar al 14% y 17% de los estudios mencionados, respectivamente. Los antecedentes de depresión fueron del mismo orden en nuestro estudio (16,3%) y en el estudio de Martín-Santos *et al* (17%), pero inferior al 47% de los casos estudiados por Evon *et al*.<sup>5, 396</sup>

El 55,8% de los pacientes obtuvo la RVS similar a los estudios de registro de la terapia con PEGIFN y RBV que fue del 54% con PEGIFN alfa-2b y 56% con PEGIFN alfa-2a.<sup>3, 4</sup> Estudios posteriores en condiciones de práctica clínica real, mostraron una

efectividad inferior, como el estudio de Feuerstadt *et al*, que en una población de minorías urbanas en EEUU de 2.370 pacientes presentaron una RVS del 21%.<sup>397</sup> Por el contrario, una cohorte australiana de 550 pacientes obtuvo una RVS del 60%,<sup>398</sup> y la efectividad reportada por Hansen *et al* en una cohorte danesa de 432 pacientes fue del 63%.<sup>399</sup>

Nuestro estudio muestra que los EANP fueron muy frecuentes durante el tratamiento con PEGIFN y RBV en condiciones de práctica clínica real afectando a 618 pacientes (86,2%). En los estudios de registro de PEGIFN, un ensayo prospectivo con grupo control, un estudio retrospectivo en condiciones de práctica clínica habitual y dos estudios prospectivos de cohortes previos se reportaron EANP durante el tratamiento basado en IFN,<sup>4, 5, 215, 333, 336, 396</sup> ocurriendo entre 32% y el 62% de los casos, pero nuestro estudio, en una amplia población y durante un periodo largo, contribuye a entender mejor la realidad de nuestro entorno asistencial en cuanto a la prevalencia, la gravedad, el abordaje y la evolución de la totalidad de los EANP detectados. Estos hallazgos pueden orientar de forma más adecuada la selección de pacientes candidatos a las combinaciones libres de IFN, que son opciones terapéuticas más costosas, pero también más efectivas y seguras.

Un elevado número de pacientes durante el tratamiento con PEGIFN y RBV presentaron astenia (69,2%) e insomnio (43,1%). Otros EANP también muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )<sup>180</sup> fueron la aparición de ansiedad (23,4%), depresión (31,1%), irritabilidad (26,1%) y cefalea (25%). Estos resultados son similares a los hallados en los estudios de registro de PEGIFN, un ensayo prospectivo, un estudio retrospectivo en condiciones de práctica clínica y una revisión sistemática previos, en que se reportó astenia en el 54-78% de los pacientes, insomnio en el 18-40%, ansiedad en el 19-33%, depresión en el 22-46% e irritabilidad en el 24-46%.<sup>3, 4, 396, 400, 401</sup> En cambio, la aparición de cefalea fue superior en otros estudios, en el 47-62%,<sup>3, 4</sup> respecto al 25% de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico de los EANP, como los cuestionarios diversos para el cribado de síntomas de ansiedad o depresión, así como la escasa inclusión de pacientes con

comorbilidad psiquiátrica en los ensayos clínicos, probablemente explique la variabilidad significativa de los resultados en los diferentes estudios.<sup>396, 402</sup>

Es importante mencionar la relación entre la aparición de EANP y la disminución de la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento. En el estudio de Marcellin *et al* concluyeron que la calidad de vida de los pacientes empeoraba durante el tratamiento retornando al nivel basal al finalizarlo.<sup>403</sup> En el estudio de Vera-Llonch *et al* en pacientes en tratamiento con terapia triple con TLV, la calidad de vida disminuyó las primeras 12 semanas de tratamiento, recuperándose en la semana 72, habiendo terminado el tratamiento.<sup>404</sup>

Una proporción menor, pero significativa, de pacientes en tratamiento basado en IFN presentó EANP graves o de riesgo vital en el 3,3% y el 0,1% de los pacientes, respectivamente. Los EANP de mayor gravedad fueron síntomas psicóticos, recaída en el abuso de alcohol o drogas, agresividad e ideación suicida. Ante la gravedad de estos efectos adversos, es conveniente poner de relevancia su prevención.

Como factores de riesgo independientes asociados a padecer EANP de mayor gravedad destacan el presentar antecedentes psiquiátricos, estar en tratamiento con medicación psiquiátrica al inicio del tratamiento y presentar historia previa de abuso de alcohol. La detección de dichos factores de riesgo previa al inicio del tratamiento puede determinar el grupo de pacientes susceptibles de padecer EANP graves o de riesgo vital, en los que el tratamiento con PEGIFN y RBV debería estar contraindicado, siendo las combinaciones libres de IFN más apropiadas. Es necesario recordar que los antecedentes psiquiátricos no se consideran una contraindicación al tratamiento en la ficha técnica de PEGIFN,<sup>180, 181</sup> a pesar que se mencionan como advertencia y precaución especial de empleo, en un momento en que aún no se disponía de las combinaciones libres de IFN, y que se consideraba la posibilidad de tratar pacientes con comorbilidad psiquiátrica.

Los EANP fueron tratados con medidas no farmacológicas en el 48,64% de los casos y tratamiento farmacológico específico en el 44,15%. Es remarcable que solamente 26

pacientes (1,49%) requirieron la disminución de dosis o interrupción de PEGIFN y RBV debido a los EANP. Nuestros resultados difieren substancialmente de los hallados en estudios previos en que los EANP se asociaron a una tasa superior de disminución de dosis o interrupción del tratamiento para la HCC.<sup>331, 333, 396, 405</sup> Nuestro abordaje multidisciplinar de soporte a los pacientes, especialmente orientado a una detección precoz y manejo adecuado de los EANP con una correcta accesibilidad puede explicar este hallazgo. Tal y como se ha descrito en estudios previos, el abordaje multidisciplinar es una estrategia valiosa para mejorar la monitorización del tratamiento y la atención a los pacientes.<sup>406-408</sup> Así, en el ensayo prospectivo con grupo control de Carrión *et al* concluyeron que un programa de soporte multidisciplinar formado por un hepatólogo, dos enfermeras, un farmacéutico, un psicólogo y un psiquiatra para el seguimiento de los pacientes en tratamiento con PEGIFN y RBV incrementaba la adherencia al tratamiento y la eficiencia del tratamiento antiviral.<sup>406</sup> En una revisión de Smith, se consideró la actividad asistencial del farmacéutico en la atención al paciente en tratamiento de la HCC, en la información de los medicamentos, el abordaje de efectos adversos y el refuerzo de la adherencia terapéutica.<sup>407</sup> En el estudio prospectivo aleatorizado de Neri *et al* determinaron que el seguimiento psicológico y psiquiátrico continuado durante el tratamiento basado en IFN prevenía la aparición de la depresión asociada al tratamiento.<sup>408</sup>

En nuestro estudio, la mayor parte de EANP (92,6%) evolucionó sin secuelas después de haber finalizado el tratamiento, a pesar de que la depresión persistió en el 18,5% de los casos. Estos datos contrastan con los hallazgos del estudio de Schmidt *et al* que demostraron que los resultados de los cuestionarios de depresión empeoraban después de 6 meses de finalizar el tratamiento en la mitad de los pacientes tratados con PEGIFN a pesar de recibir tratamiento.<sup>409</sup> Se ha evidenciado que la depresión puede mantenerse después de suspender el tratamiento. En este sentido, el Consenso Europeo de Expertos sobre hepatitis C, tratamiento antiviral y salud mental publicado en el 2012 recomendó continuar el tratamiento antidepresivo durante al menos 6 y hasta 12 semanas adicionales una vez finalizado el tratamiento para la HCC, una vez estabilizada la depresión, con el fin de prevenir las recurrencias.<sup>347</sup> En

los pacientes de nuestro estudio se recomendaba mantener el tratamiento con ISRS al menos 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento con PEGIFN.

Es importante mencionar el caso de EANP poco frecuentes y considerados de mayor gravedad: el 57,1% de los pacientes con síntomas psicóticos, el 100% de los pacientes que padecieron una recaída en el abuso de alcohol o drogas y el 50% con ideación suicida evolucionaron con secuelas al finalizar el tratamiento de la HCC. Se han publicado algunos casos de pacientes que presentaron síntomas psicóticos durante el tratamiento de la HCC, como en el que persistieron tres años tras la finalización del tratamiento y a pesar del tratamiento antipsicótico.<sup>410</sup> Otros casos descritos mejoraron la sintomatología al finalizar el tratamiento,<sup>411</sup> pero en uno de ellos se reagudizó al disminuir la dosis de risperidona.<sup>412</sup> Una revisión publicada en el 2010,<sup>413</sup> evidencia el riesgo de suicidio durante el tratamiento de la HCC, sobretodo las primeras 12 semanas de tratamiento, sin mencionar las posibles secuelas a nivel psiquiátrico debido a este efecto adverso.

No existe consenso en la literatura sobre la utilización sistemática de antidepresivos ISRS para la prevención de la depresión durante el tratamiento de la HCC.<sup>414-422</sup> De siete estudios prospectivos randomizados y un metaanálisis publicados, cinco demostraron que no había diferencias entre el grupo tratado con antidepresivos del grupo control en la incidencia de depresión mayor o la gravedad de los episodios de depresión durante el tratamiento con PEGIFN.<sup>416, 418, 420-422</sup> El estudio de Raison *et al* concluyó que el uso de antidepresivos previo al inicio del tratamiento de la HCC fue efectivo en pacientes con síntomas de depresión basales.<sup>418</sup> Así mismo, un estudio con una muestra extensa y un metaanálisis posterior,<sup>415, 417</sup> concluyeron que el beneficio de la utilización de antidepresivos como profilaxis evitaba la sintomatología depresiva durante el tratamiento para la HCC, los antidepresivos se toleraban correctamente y no afectaban a la RVS. En nuestro estudio, el abordaje consistió en la detección precoz de los efectos adversos psiquiátricos, el tratamiento específico después del diagnóstico y el seguimiento, a diferencia de la profilaxis con antidepresivos que algunos autores recomiendan como efectivos.<sup>414, 415</sup> Se considera nuestra estrategia adecuada puesto que solamente 5 pacientes (2,2% de los

pacientes que presentaron depresión) requirió la reducción de dosis de PEGIFN o RBV o bien la interrupción temporal o definitiva del tratamiento de la HCC debida a la aparición o reagudización de depresión.

En nuestro estudio, los resultados basales de los cuestionarios de HADS y GHQ28 predijeron adecuadamente los EANP importantes como la ansiedad y la depresión. En pacientes con mayor susceptibilidad a padecer EANP al presentar resultados posiblemente patológicos en los cuestionarios de HADS y GHQ28, sería cuestionable la indicación del tratamiento con PEGIFN y RBV. En el periodo de nuestro estudio no existía ninguna alternativa terapéutica al PEGIFN, por lo que hubiera sido adecuado valorar al paciente en el Servicio de Psiquiatría, establecer un diagnóstico y tratarlo en caso necesario. Una vez se hubiera controlado el problema de salud psiquiátrico, se hubiese podido iniciar el tratamiento de la HCC tal y como se propone en el Consenso Europeo de Expertos.<sup>347</sup> O bien, ante la proximidad temporal en la comercialización de nuevos tratamientos, estos pacientes hubiesen podido ser candidatos a nuevos regímenes libres de IFN, a no ser que no cumplieran con un grado de enfermedad hepática avanzada, tal y como establecen las autoridades sanitarias actualmente.

La cumplimentación de dichos cuestionarios de HADS y GHQ28 auto administrados por los pacientes fue significativamente deficiente en las visitas sucesivas de seguimiento, limitando su utilidad en nuestro entorno asistencial. Los cuestionarios validados han sido utilizados de forma efectiva en estudios controlados durante el tratamiento de la HCC.<sup>5, 331, 341</sup> Desafortunadamente, nuestra experiencia muestra que su valor es probablemente inferior en la práctica clínica real. Consecuentemente, y en base a nuestros resultados, su aplicación debería estar limitada al cribado rutinario previo al inicio del tratamiento antiviral o en situaciones en que se sospeche de síntomas de ansiedad o depresión en los pacientes durante el tratamiento.

Algunos de los factores de riesgo de los EANP identificados en nuestro estudio se pueden considerar relevantes. La existencia de antecedentes psiquiátricos de los pacientes antes de iniciar el tratamiento fue un factor de riesgo robusto para el

desarrollo de depresión, ansiedad y otras alteraciones psiquiátricas durante el tratamiento. Este hallazgo no ha sido descrito homogéneamente en la literatura. En el estudio de Constant *et al* determinaron como factores de riesgo los antecedentes psiquiátricos y los resultados patológicos de cuestionarios para detectar alteraciones neuropsiquiátricas,<sup>336</sup> Martín-Santos *et al* hallaron que presentar resultados sugestivos de sintomatología en la subescala de depresión de HADS antes de iniciar el tratamiento, un nivel educativo primario y ser inmigrante eran factores de riesgo para presentar depresión.<sup>5</sup> Wu *et al* concluyeron que los antecedentes de depresión de los pacientes aumentaban el riesgo de padecer EANP,<sup>423</sup> mientras que los trabajos de Mahajan *et al* y Sarkar *et al* consideraron que la detección de síntomas neuropsiquiátricos previa al inicio del tratamiento basado en IFN mediante cuestionarios validados predecían los EANP durante el tratamiento.<sup>424, 425</sup> Sin embargo, Dollarhide *et al* y Mulder *et al* concluyeron que los antecedentes psiquiátricos no determinaban la aparición de EANP.<sup>426, 427</sup> Horikawa *et al* solamente hallaron la edad como factor de riesgo asociado a padecer depresión durante el tratamiento de la HCC.<sup>338</sup> En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, y según lo referido anteriormente, los pacientes con antecedentes psiquiátricos deberían ser candidatos a las combinaciones libres de IFN, en un momento en que se dispone de dichas opciones terapéuticas. Paradójicamente, en nuestro estudio, los pacientes coinfectados por VIH/VHC mostraron un perfil de seguridad más favorable en cuanto a los EANP que en otros estudios previos.<sup>428, 429</sup>

La adherencia al tratamiento es necesaria para obtener la RVS y puede verse reducida debido a la aparición de EANP: en el estudio de Raison *et al* y posteriormente en el de Fontana *et al* concluyeron que la depresión debida al tratamiento antiviral tuvo un impacto negativo sobre la RVS.<sup>7, 430</sup> Por otro lado, Martín-Santos *et al* hallaron que los pacientes que manifestaban ansiedad o depresión durante el tratamiento presentaban una menor adherencia al mismo, entendida como la suspensión prematura del tratamiento o que el paciente no recibiera al menos el 80% de las dosis de los medicamentos antivirales.<sup>5</sup> Sin embargo, y de acuerdo con otros estudios anteriores,<sup>6, 333, 431</sup> los resultados de nuestro estudio muestran que los EANP no afectaron ni a la adherencia al tratamiento antiviral, ni

-  
tampoco a la obtención de la RVS. Estos resultados podrían explicarse por una selección adecuada de los pacientes candidatos al tratamiento antiviral, un seguimiento intensivo de los pacientes, así como la accesibilidad de los pacientes para consultar las posibles reacciones adversas que pudieran ocurrir a los miembros del equipo multidisciplinar.

Por último, mencionar la elección del cuestionario de Haynes-Sackett para la medida de la adherencia al tratamiento antiviral. A pesar que otros cuestionarios de adherencia son ampliamente utilizados en la actualidad,<sup>432</sup> se consideró este test por la simplicidad en su aplicación, teniendo en cuenta que se preguntaba por la adherencia en cada visita de seguimiento, cada mes o cada dos meses, por lo que un cuestionario de mayor longitud o complejidad no se adecuaría a la actividad asistencial. Además, el cuestionario de Haynes-Sackett contribuye a crear un ambiente de confianza que favorece la comunicación y evita cuestionar de forma directa al paciente, promoviendo la sinceridad de las respuestas, y sobretodo, el poder aportar soluciones en la medida de lo posible.

Nuestro estudio caracteriza la ocurrencia de EANP y sus factores de riesgo durante el tratamiento con PEGIFN y RBV en pacientes con HCC. A pesar de que los EANP fueron frecuentes, no tuvieron ningún impacto ni en la adherencia al tratamiento ni en la RVS. Estos hallazgos confirman el abordaje adecuado de los EANP y la posibilidad de identificar el grupo de pacientes a los que el tratamiento basado en IFN no debe indicarse y que, consecuentemente, pueden ser considerados pacientes candidatos a regímenes libres de IFN.

## LIMITACIONES

---

La limitación principal de nuestro estudio es el diseño retrospectivo. Sin embargo, la extensa población y el periodo prolongado de tiempo analizado proporcionan resultados valiosos para caracterizar adecuadamente la frecuencia de EANP durante el tratamiento con PEGIFN y RBV en condiciones de práctica clínica.

Es necesario mencionar que por el diseño retrospectivo, las variables IMC, IL28B, grado de fibrosis hepática, hábito tabáquico y antecedentes de abuso de alcohol no fueron registradas en su totalidad. Las variables IMC, IL28B y grado de fibrosis hepática eran descriptivas, mientras que el hábito tabáquico y los antecedentes de abuso de alcohol fueron incluidas en el análisis multivariado por representar el 90% de los casos.

Los CTCAE utilizados para clasificar la gravedad de los efectos adversos fueron diseñados para ser utilizados en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, consideramos su utilización adecuada en el contexto del tratamiento de la hepatitis C, puesto que el PEGIFN es un inmunomodulador que ha sido utilizado como quimioterápico. Además, la gradación de la gravedad de los efectos adversos con una definición exhaustiva en cada caso no se encuentra disponible en otras clasificaciones.<sup>433</sup>

Los cuestionarios auto administrados y de carácter voluntario de HADS y GHQ28 fueron entregados a todos los pacientes pero la tasa de cumplimentación disminuyó a lo largo del tiempo. No podemos asegurar que los pacientes que presentaban EANP completaron los cuestionarios en una mayor proporción, por lo que los resultados deben ser interpretados con precaución. A pesar de ello, en base a nuestros resultados, los cuestionarios de HADS y GHQ28 se consideran una herramienta útil para la detección de síntomas de depresión y ansiedad previa al inicio del

- 

tratamiento o ante la sospecha de reacciones adversas psiquiátricas durante el tratamiento.

# CONCLUSIONES

---

1. Los EANP detectados durante el tratamiento de la HCC con PEGIFN y RBV fueron muy frecuentes en nuestro entorno asistencial, afectando a 618 pacientes, el 86,2% del total.

Los EANP más frecuentes fueron astenia (69,2%), insomnio (43,1%) y depresión (31,1%), la mayoría de gravedad leve o moderada. Menos frecuentes fueron los EANP graves o de riesgo vital como síntomas psicóticos (0,9%), recaída en el abuso de alcohol o drogas (0,8%) e ideación suicida (0,8%).

2. Las intervenciones realizadas, que podían combinarse, para el control y tratamiento de los EANP detectados fueron en el 48,6% medidas no farmacológicas y en el 44,15% medidas farmacológicas. Se trató el 92,5% de casos de astenia, el 85,7% de mareo y 75,4% de irritabilidad con medidas no farmacológicas. Se requirió tratamiento farmacológico para el abordaje del 94,4% de casos de cefalea, el 81,0% de ansiedad, el 80,3% de insomnio y el 74,4% de depresión. En el caso de los EANP de mayor gravedad, el 57,1% de casos de síntomas psicóticos, el 50% de recaída en el abuso de alcohol o drogas y el 33,3% de ideación suicida fue necesaria la reducción de dosis o la interrupción prematura del tratamiento de la HCC.

El resultado obtenido de las intervenciones realizadas para el abordaje de los EANP supuso una resolución favorable en el 92,6% de los mismos y permitió evitar la disminución de dosis de PEGIFN o RBV o la discontinuación prematura del tratamiento que ocurrió en el 1,49% de los casos.

3. Los antecedentes psiquiátricos fueron el principal factor de riesgo para el desarrollo de depresión, ansiedad y otras alteraciones psiquiátricas durante el tratamiento de la HCC.

▪

4. La presencia de EANP durante el tratamiento antiviral no se asoció con una adherencia inadecuada al tratamiento ni supuso una RVS menor.

# PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES

---

## **INDICACIÓN DE COMBINACIONES LIBRES DE IFN EN PACIENTES CON ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS**

Los pacientes de HCC con antecedentes psiquiátricos deberían ser candidatos a opciones terapéuticas libres de PEGINF. Las recomendaciones actualizadas de las autoridades asistenciales y las guías podrían incluir dicha propuesta.

## **UTILIZACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS DE HADS Y GHQ28 ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO**

Sería recomendable una valoración previa de los antecedentes neuropsiquiátricos al inicio del tratamiento con PEGIFN y RBV. En la valoración basal, los cuestionarios de HADS y GHQ28 son útiles para detectar sintomatología de ansiedad y depresión que puedan orientar un diagnóstico posterior por parte de personal especializado.

## **POTENCIAR LOS EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES**

En el seguimiento de pacientes en tratamiento de diferente complejidad, sería recomendable un equipo multidisciplinar, en que cada profesional se implicara en los problemas de salud correspondientes de los pacientes, con una correcta coordinación y accesibilidad. Recomendamos un acercamiento superior a los pacientes, ofrecer un espacio y un tiempo necesario para comprender sus problemas relacionados con la medicación y poder proponer posibles soluciones.

## **POTENCIAR LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA**

En un momento en que el tratamiento de la HCC se ha simplificado espectacularmente, mejorando tanto la eficacia como la seguridad, seguimos observando ciertos problemas con la adherencia terapéutica. Teniendo en cuenta que los métodos de medida indirectos de la adherencia al tratamiento utilizados en la práctica clínica tienden a sobreestimar la adherencia, se requieren métodos más profundos de detección. Consideramos que una correcta anamnesis basada en la

confianza mutua puede detectar con mayor credibilidad la adherencia real de los pacientes. El objetivo final es proponer estrategias de ayuda a la toma de la medicación cualquiera que sea el motivo de la adherencia inadecuada.

### **ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS DE LOS PACIENTES**

Los pacientes en tratamiento que atendemos en la farmacia ambulatoria pueden presentar alteraciones neuropsiquiátricas durante el proceso terapéutico, sea debido al propio tratamiento como a la vivencia de una enfermedad. A menudo no se considera suficientemente la esfera de salud mental, y sería recomendable ofrecer soporte, y realizar un cribado si es necesario, para una posterior derivación al servicio clínico correspondiente o bien un seguimiento con recomendaciones adecuadas. En la práctica clínica habitual detectamos problemas de motivación o cansancio ante tratamientos crónicos, alteraciones neurocognitivas, sensación de tristeza o desesperanza, que requieren soporte. Sería recomendable el diseño de un plan de abordaje global en salud mental.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:74-81.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63:199-236.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
5. Martin-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellvi P, Navines R, Miquel M, Masnou H, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:257-65.
6. Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Bernard PH, De Ledinghen V, et al. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1223-30.
7. Fontana RJ, Kronfol Z, Lindsay KL, Bieliauskas LA, Padmanabhan L, Back-Madruga C, et al. Changes in mood states and biomarkers during peginterferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2766-75.
8. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K and Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61:S45-57.
9. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf). Último acceso: 14/10/2015.
10. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD and Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57:1333-42.
11. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ and Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45:529-38.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012-2014. Disponible en:

- http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hepatitis-b-c-surveillance-europe-2012-july-2014.pdf. Último acceso: 14/10/2015.
13. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:5-33.
  14. Bruguera M and Fornis X. [Hepatitis C in Spain]. *Med Clin (Barc).* 2006;127:113-7.
  15. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid. 2013. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS\\_RENAVE.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf). Último acceso: 14/10/2015.
  16. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2012. Madrid, 2014. Disponible: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=21/01/2015-3962d0c4cd>. Último acceso: 14/10/2015.
  17. Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A and en representacion del Registro Espanol de Trasplante H. [Activity and results of liver transplantation in Spain during 1984-2012. Analysis of the Spanish Liver Transplant Registry]. *Med Clin (Barc).* 2015;144:337-47.
  18. Agència de Salut Pública de Catalunya. Butlletí de Vigilància-14. 2015. Disponible en: [http://salutpublica.gencat.cat/ca/publicacions\\_formacio\\_i\\_recerca/publicacions/butlletins\\_periodics/butlleti-de-vigilancia-aspcat/but-vig-aspcat-14/index.html](http://salutpublica.gencat.cat/ca/publicacions_formacio_i_recerca/publicacions/butlletins_periodics/butlleti-de-vigilancia-aspcat/but-vig-aspcat-14/index.html). Último acceso: 14/10/2015.
  19. van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M and Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS.* 2010;24:1799-812.
  20. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med.* 2004;351:760-8.
  21. Alvarez M, Oyonarte S, Rodriguez PM and Hernandez JM. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain. *Transfusion.* 2002;42:994-8.
  22. Rahnavardi M, Hosseini Moghaddam SM and Alavian SM. Hepatitis C in hemodialysis patients: current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties, and preventive measures. *Am J Nephrol.* 2008;28:628-40.
  23. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004;65:2335-42.
  24. Garcia-Agudo R, Aoufi-Rabih S, Barril-Cuadrado G and Grupo de Virus en Dialisis de la Sociedad Espanola de N. SHECTS multi-centre Spanish study: liver situation of patients with chronic hepatitis from HCV on renal replacement therapy with haemodialysis. *Nefrologia.* 2013;33:188-95.

25. Thompson ND, Perz JF, Moorman AC and Holmberg SD. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med.* 2009;150:33-9.
26. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med.* 1997;337:237-40.
27. Wu H and Shen B. Health care-associated transmission of hepatitis B and C viruses in endoscopy units. *Clin Liver Dis.* 2010;14:61-8.
28. De Carli G, Puro V, Ippolito G and Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIVG. Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. *Infection.* 2003;31 Suppl 2:22-7.
29. Henderson DK. Managing occupational risks for hepatitis C transmission in the health care setting. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:546-68.
30. MacCannell T, Laramie AK, Gomaa A and Perz JF. Occupational exposure of health care personnel to hepatitis B and hepatitis C: prevention and surveillance strategies. *Clin Liver Dis.* 2010;14:23-36.
31. Pozzetto B, Memmi M, Garraud O, Roblin X and Berthelot P. Health care-associated hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20:17265-78.
32. Reitsma AM, Closten ML, Cunningham M, Lombardo PA, Minich HN, Moreno JD, et al. Infected physicians and invasive procedures: safe practice management. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1665-72.
33. Hutchinson SJ, McIntyre PG, Molyneaux P, Cameron S, Burns S, Taylor A, et al. Prevalence of hepatitis C among injectors in Scotland 1989-2000: declining trends among young injectors halt in the late 1990s. *Epidemiol Infect.* 2002;128:473-7.
34. White B, Dore GJ, Lloyd AR, Rawlinson WD and Maher L. Opioid substitution therapy protects against hepatitis C virus acquisition in people who inject drugs: the HITS-c study. *Med J Aust.* 2014;201:326-9.
35. McMahon JM and Tortu S. A potential hidden source of hepatitis C infection among noninjecting drug users. *J Psychoactive Drugs.* 2003;35:455-60.
36. Ackerman Z, Ackerman E and Paltiel O. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *J Viral Hepat.* 2000;7:93-103.
37. Mariano A, Mele A, Tosti ME, Parlato A, Gallo G, Ragni P, et al. Role of beauty treatment in the spread of parenterally transmitted hepatitis viruses in Italy. *J Med Virol.* 2004;74:216-20.
38. Ferreira MC, Dios PD and Scully C. Transmission of hepatitis C virus by saliva? *Oral Dis.* 2005;11:230-5.
39. Sosa-Jurado F, Hernandez-Galindo VL, Melendez-Mena D, Mendoza-Torres MA, Martinez-Arroniz FJ, Vallejo-Ruiz V, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in saliva

- of patients with active infection not associated with periodontal or liver disease severity. *BMC Infect Dis.* 2014;14:72.
40. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:S99-105.
  41. Kao JH, Liu CJ, Chen PJ, Chen W, Lai MY and Chen DS. Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:391-5.
  42. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:855-9.
  43. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:395-402.
  44. Clarke A and Kulasegaram R. Hepatitis C transmission -- where are we now? *Int J STD AIDS.* 2006;17:74-80; quiz 80.
  45. Tohme RA and Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology.* 2010;52:1497-505.
  46. Daskalopoulou M, Rodger A, Thornton A, Phillips A, Sherr L, Gilson R, et al. Sexual behaviour, recreational drug use and hepatitis C co-infection in HIV-diagnosed men who have sex with men in the United Kingdom: results from the ASTRA study. *J Int AIDS Soc.* 2014;17:19630.
  47. Bourlet T, Levy R, Maertens A, Tardy JC, Grattard F, Cordonier H, et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *J Clin Microbiol.* 2002;40:3252-5.
  48. Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C and Chaix ML. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet.* 2000;356:42-3.
  49. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192:1880-9.
  50. Yeung CY, Lee HC, Chan WT, Jiang CB, Chang SW and Chuang CK. Vertical transmission of hepatitis C virus: Current knowledge and perspectives. *World J Hepatol.* 2014;6:643-51.
  51. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW and Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science.* 1989;244:359-62.
  52. Miller RH and Purcell RH. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:2057-61.

53. Vieyres G, Dubuisson J and Pietschmann T. Incorporation of hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins: the keystones on a peculiar virion. *Viruses*. 2014;6:1149-87.
54. Tanaka T, Kato N, Cho MJ, Sugiyama K and Shimotohno K. Structure of the 3' terminus of the hepatitis C virus genome. *J Virol*. 1996;70:3307-12.
55. Spahn CM, Kieft JS, Grassucci RA, Penczek PA, Zhou K, Doudna JA, et al. Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40s ribosomal subunit. *Science*. 2001;291:1959-62.
56. Scheel TK and Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med*. 2013;19:837-49.
57. Catanese MT and Dorner M. Advances in experimental systems to study hepatitis C virus in vitro and in vivo. *Virology*. 2015.
58. Bukh J. Animal models for the study of hepatitis C virus infection and related liver disease. *Gastroenterology*. 2012;142:1279-1287.
59. Andre P, Komurian-Pradel F, Deforges S, Perret M, Berland JL, Sodoyer M, et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol*. 2002;76:6919-28.
60. Barth H, Schafer C, Adah MI, Zhang F, Linhardt RJ, Toyoda H, et al. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *J Biol Chem*. 2003;278:41003-12.
61. Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V and Andre P. Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol*. 2011;19:95-103.
62. Chayama K and Hayes CN. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 1:83-95.
63. Schweitzer CJ and Liang TJ. Impact of host and virus genome variability on HCV replication and response to interferon. *Curr Opin Virol*. 2013;3:501-7.
64. Okamoto H, Kojima M, Okada S, Yoshizawa H, Iizuka H, Tanaka T, et al. Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2-year infection in a chimpanzee: variability and stability. *Virology*. 1992;190:894-9.
65. Smith DB, Pathirana S, Davidson F, Lawlor E, Power J, Yap PL, et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J Gen Virol*. 1997;78:321-8.
66. Bukh J, Miller RH and Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*. 1995;15:41-63.
67. Chan SW, McOmish F, Holmes EC, Dow B, Peutherer JF, Follett E, et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. *J Gen Virol*. 1992;73:1131-41.
68. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deleage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42:962-73.

69. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61:77-87.
70. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R and Tremblay CL. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. *J Clin Microbiol*. 2015;53:967-72.
71. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59:318-27.
72. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. *J Gen Virol*. 2004;85:3173-88.
73. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology*. 1995;21:570-83.
74. Orland JR, Wright TL and Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology*. 2001;33:321-7.
75. Blackard JT, Shata MT, Shire NJ and Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology*. 2008;47:321-31.
76. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, Park Y, Haynes-Williams V, Rehermann B, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:559-65.
77. Santantonio T, Wiegand J and Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol*. 2008;49:625-33.
78. Lambers FA, Prins M, Thomas X, Molenkamp R, Kwa D, Brinkman K, et al. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *AIDS*. 2011;25:F21-7.
79. European Association for Study of L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;60:392-420.
80. Sagnelli E, Pisaturo M, Stanzione M, Messina V, Alessio L, Sagnelli C, et al. Clinical presentation, outcome, and response to therapy among patients with acute exacerbation of chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1174-1180.
81. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, Sherman SG, Strathdee S, Ompad D, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:951-8.
82. Westbrook RH and Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61:S58-68.
83. Rumi MG, De Filippi F, La Vecchia C, Donato MF, Gallus S, Del Ninno E, et al. Hepatitis C reactivation in patients with chronic infection with genotypes 1b and 2c: a retrospective cohort study of 206 untreated patients. *Gut*. 2005;54:402-6.

84. Liaw YF, Chen YC, Sheen IS, Chien RN, Yeh CT and Chu CM. Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 2004;126:1024-9.
85. Spada E, Mele A, Mariano A, Zuccaro O, Tosti ME and group Sc. Risk factors for and incidence of acute hepatitis C after the achievement of blood supply safety in Italy: results from the national surveillance system. *J Med Virol*. 2013;85:433-40.
86. Micallef JM, Kaldor JM and Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2006;13:34-41.
87. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59:109-20.
88. Lehmann M, Meyer MF, Monazahian M, Tillmann HL, Manns MP and Wedemeyer H. High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. *J Med Virol*. 2004;73:387-91.
89. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461:798-801.
90. Grebely J, Petoumenos K, Hellard M, Matthews GV, Suppiah V, Applegate T, et al. Potential role for interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52:1216-24.
91. Puoti C, Magrini A, Stati T, Rigato P, Montagnese F, Rossi P, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology*. 1997;26:1393-8.
92. Wang CC, Krantz E, Klarquist J, Krows M, McBride L, Scott EP, et al. Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *J Infect Dis*. 2007;196:1474-82.
93. van den Berg CH, Grady BP, Schinkel J, van de Laar T, Molenkamp R, van Houdt R, et al. Female sex and IL28B, a synergism for spontaneous viral clearance in hepatitis C virus (HCV) seroconverters from a community-based cohort. *PLoS One*. 2011;6(11):e27555.
94. Sagnelli E, Santantonio T, Coppola N, Fasano M, Pisaturo M and Sagnelli C. Acute hepatitis C: clinical and laboratory diagnosis, course of the disease, treatment. *Infection*. 2014;42:601-10.
95. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol*. 2005;42:329-33.
96. Deterding K, Gruner N, Buggisch P, Wiegand J, Galle PR, Spengler U, et al. Delayed versus immediate treatment for patients with acute hepatitis C: a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:497-506.

97. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2006;130:632-8.
98. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, Fehr J, Abdel Moneim A, Khalifa KE, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology*. 2006;43:923-31.
99. Broers B, Helbling B, Francois A, Schmid P, Chuard C, Hadengue A, et al. Barriers to interferon-alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol*. 2005;42:323-8.
100. Santantonio T, Fasano M, Sagnelli E, Tundo P, Babudieri S, Fabris P, et al. Acute hepatitis C: a 24-week course of pegylated interferon alpha-2b versus a 12-week course of pegylated interferon alpha-2b alone or with ribavirin. *Hepatology*. 2014;59:2101-9.
101. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*. 2010;139:1586-92, 1592 e1.
102. Boesecke C and Rockstroh JK. Acute hepatitis C in patients with HIV. *Semin Liver Dis*. 2012;32:130-7.
103. Puoti M, Moioli MC, Travi G and Rossotti R. The burden of liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *Semin Liver Dis*. 2012;32:103-13.
104. GESIDA. Manejo de las hepatitis virales en los pacientes infectados por el VIH. Guía de Práctica Clínica de GeSIDA. 2015. Disponible en: [http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo\\_Hepatitis\\_Virales.pdf](http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo_Hepatitis_Virales.pdf). Último acceso: 14/10/2015.
105. Fierer DS, Dieterich DT, Mullen MP, Branch AD, Uriel AJ, Carriero DC, et al. Telaprevir in the treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men. *Clin Infect Dis*. 2014;58:873-9.
106. Maasoumy B and Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:401-12.
107. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001;8:87-95.
108. Lok AS, Chien D, Choo QL, Chan TM, Chiu EK, Cheng IK, et al. Antibody response to core, envelope and nonstructural hepatitis C virus antigens: comparison of immunocompetent and immunosuppressed patients. *Hepatology*. 1993;18:497-502.
109. Saldanha J, Lelie N and Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang*. 1999;76:149-58.

110. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R and Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology*. 2007;46:22-31.
111. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:S65-73.
112. Gonzalez V, Gomes-Fernandes M, Bascunana E, Casanovas S, Saludes V, Jordana-Lluch E, et al. Accuracy of a commercially available assay for HCV genotyping and subtyping in the clinical practice. *J Clin Virol*. 2013;58:249-53.
113. Sene D, Limal N and Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis*. 2004;19:357-81.
114. Ferri C, Zignego AL and Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55:4-13.
115. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB and Italian Association of the Study of Liver Commission on Extrahepatic Manifestations of HCVi. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis*. 2007;39:2-17.
116. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:355-74.
117. White DL, Ratziu V and El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2008;49:831-44.
118. Simo R, Lecube A, Genesca J, Esteban JI and Hernandez C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*. 2006;29:2462-6.
119. Pattullo V and Heathcote J. Hepatitis C and diabetes: one treatment for two diseases? *Liver Int*. 2010;30:356-64.
120. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, Hasan A, Fontanet A, Godsland I, et al. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut*. 2010;59:1135-40.
121. Pawlowski T, Radkowski M, Malyszczak K, Inglot M, Zalewska M, Jablonska J, et al. Depression and neuroticism in patients with chronic hepatitis C: correlation with peripheral blood mononuclear cells activation. *J Clin Virol*. 2014;60:105-11.
122. Bokemeyer M, Ding XQ, Goldbecker A, Raab P, Heeren M, Arvanitis D, et al. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy. *Gut*. 2011;60:370-7.
123. Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:425-36.
124. Odena G and Batailler R. [Liver fibrogenesis: physiopathology]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35 Suppl 2:3-9.

125. Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology*. 2004;39:333-42.
126. Bedossa P and Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24:289-93.
127. Sebastiani G, Gkouvatsos K and Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:11033-53.
128. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D and Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2001;33:196-200.
129. Manning DS and Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:1670-81.
130. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705-13.
131. Carrion JA. [Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:415-23.
132. Bartres C and Lens S. [Elastography of the liver (Fibroscan®) in hepatology]. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:235.
133. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P and Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;52:191-8.
134. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-26.
135. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-92.
136. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D and Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1079-89.
137. Durand F and Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl:S100-7.
138. Poynard T, Bedossa P and Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349:825-32.
139. Hissar SS, Kumar M, Tyagi P, Goyal A, Suneetha PV, Agarwal S, et al. Natural history of hepatic fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection in India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:581-7.

140. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR and Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995;332:1463-6.
141. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:1228-33.
142. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H and Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology*. 2000;32:91-6.
143. Thein HH, Yi Q, Dore GJ and Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48:418-31.
144. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med*. 1999;341:866-70.
145. Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M and Trepo C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int*. 2007;27:335-9.
146. Baden R, Rockstroh JK and Buti M. Natural history and management of hepatitis C: does sex play a role? *J Infect Dis*. 2014;209 Suppl 3:S81-5.
147. El-Serag HB, Kramer J, Duan Z and Kanwal F. Racial differences in the progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HCV-infected veterans. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1427-35.
148. Tillmann HL, Chen DF, Trautwein C, Kliem V, Grundey A, Berning-Haag A, et al. Low frequency of HLA-DRB1\*11 in hepatitis C virus induced end stage liver disease. *Gut*. 2001;48:714-8.
149. Miyoshi K, Ikebuchi Y, Ishida C, Okamoto K and Murawaki Y. Association between gene polymorphisms of connective tissue growth factor and the progression of chronic liver disease associated with hepatitis C. *Intern Med*. 2014;53:1461-8.
150. Hui CK, Belaye T, Montegrando K and Wright TL. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol*. 2003;38:511-7.
151. Puoti C, Guarisco R, Spilabotti L, Bellis L, Mitidieri Costanza O, Dell' Unto O, et al. Should we treat HCV carriers with normal ALT levels? The '5Ws' dilemma. *J Viral Hepat*. 2012;19:229-35.
152. Probst A, Dang T, Bochud M, Egger M, Negro F and Bochud PY. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression--a systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2011;18:745-59.
153. Maylin S, Laouenan C, Martinot-Peignoux M, Panhard X, Lapalus M, Nicolas-Chanoine MH, et al. Role of hepatic HCV-RNA level on the severity of chronic hepatitis C and response to antiviral therapy. *J Clin Virol*. 2012;53:43-7.

154. Leandro G, Mangia A, Hui J, Fabris P, Rubbia-Brandt L, Colloredo G, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006;130:1636-42.
155. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia-Kennedy R, Hodaj E, et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2003;38:307-14.
156. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;50:1360-9.
157. Freedman ND, Curto TM, Lindsay KL, Wright EC, Sinha R, Everhart JE, et al. Coffee consumption is associated with response to peginterferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:1961-9.
158. Thein HH, Yi Q, Dore GJ and Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22:1979-91.
159. Martin-Carbonero L, de Ledinghen V, Moreno A, Maida I, Foucher J, Barreiro P, et al. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection. *J Viral Hepat*. 2009;16:790-5.
160. Aghemo A and Colombo M. Treatment of patients with dual hepatitis B and C: a step in the right direction. *Gut*. 2014;63:380-1.
161. Cho LY, Yang JJ, Ko KP, Park B, Shin A, Lim MK, et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2011;128:176-84.
162. Squadrito G, Pollicino T, Cacciola I, Caccamo G, Villari D, La Masa T, et al. Occult hepatitis B virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cancer*. 2006;106:1326-30.
163. Altekruse SF, McGlynn KA and Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;27:1485-91.
164. Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology*. 2006;130:703-14.
165. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303-10.
166. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136:138-48.
167. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diodati G, Tremolada F, Nevens F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and

- decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol.* 1997;27:201-5.
168. Walter SR, Thein HH, Gidding HF, Amin J, Law MG, George J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a cohort infected with hepatitis B or C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:1757-64.
169. Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC and Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:46-52.
170. Potthoff A, Manns MP and Wedemeyer H. Treatment of HBV/HCV coinfection. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:919-28.
171. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Hørrithoj LH, Riisom K, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J Hepatol.* 2010;53:36-42.
172. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol.* 2004;40:823-30.
173. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med.* 2007;147:677-84.
174. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2010;51:1122-6.
175. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010;139:1593-601.
176. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245-64.
177. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461:399-401.
178. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010;139:120-9.
179. Sharma SD. Hepatitis C virus: molecular biology & current therapeutic options. *Indian J Med Res.* 2010;131:17-34.
180. EMA. Ficha técnica de Pegasys. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-)

- Product Information/human/000395/WC500039195.pdf. Último acceso: 07/06/2015.
181. EMA. Ficha técnica de Pegintron. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000280/WC500039388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000280/WC500039388.pdf). Último acceso: 07/06/2015.
  182. Hoofnagle JH. A step forward in therapy for hepatitis C. *N Engl J Med.* 2009;360:1899-901.
  183. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361:580-93.
  184. AEMPS. Ficha técnica de Copegus. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65096/FT\\_65096.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65096/FT_65096.pdf). Último acceso: 07/06/2015.
  185. Awad T, Thorlund K, Hauser G, Stimac D, Mabrouk M and Glud C. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology.* 2010;51:1176-84.
  186. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2011;55:554-63.
  187. Urquijo JJ, Diago M, Boadas J, Planas R, Sola R, Del Olmo JA, et al. Safety and efficacy of treatment with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *Ann Hepatol.* 2013;12:30-5.
  188. Derbala MF, Al Kaabi SR, El Dweik NZ, Pasic F, Butt MT, Yakoob R, et al. Treatment of hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alfa-2a: impact of bilharziasis and fibrosis stage. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5692-8.
  189. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut.* 2005;54:858-66.
  190. Manns MP, Wedemeyer H and Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut.* 2006;55:1350-9.
  191. Daw MA, Dau AA and Agnan MM. Influence of healthcare-associated factors on the efficacy of hepatitis C therapy. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:580216.
  192. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology.* 2009;136:1618-28 e2.
  193. Krawitt EL, Ashikaga T, Gordon SR, Ferrentino N, Ray MA, Lidofsky SD, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for treatment-refractory chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;43:243-9.

194. Parise E, Cheinquer H, Crespo D, Meirelles A, Martinelli A, Sette H, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. *Braz J Infect Dis*. 2006;10:11-6.
195. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Kraiden M, Bain VG, Peltekian K, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. *Gut*. 2006;55:1631-8.
196. Cho HC, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, et al. Pegylated interferon and ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C in Korea. *Gut Liver*. 2013;7:585-93.
197. Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S and Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol*. 2008;46:3880-91.
198. Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR-based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a plus ribavirin response-guided therapy. *J Hepatol*. 2010;52:832-8.
199. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 2006;130:1086-97.
200. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology*. 2006;43:954-60.
201. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2005;352:2609-17.
202. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Sola R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med*. 2007;357:124-34.
203. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
204. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*. 2008;135:451-8.
205. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol*. 2006;44:97-103.

- 206. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2008;47:43-50.
- 207. Moreno C, Deltenre P, Pawlotsky JM, Henrion J, Adler M and Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;52:25-31.
- 208. Lange CM, von Wagner M, Bojunga J, Berg T, Farnik H, Hassler A, et al. Serum lipids in European chronic HCV genotype 1 patients during and after treatment with pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:1303-7.
- 209. Diago M, Shiffman ML, Bronowicki JP, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Pappas SC, et al. Identifying hepatitis C virus genotype 2/3 patients who can receive a 16-week abbreviated course of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Hepatology*. 2010;51:1897-903.
- 210. Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut*. 2007;56:553-9.
- 211. von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;129:522-7.
- 212. Kau A, Vermehren J and Sarrazin C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *J Hepatol*. 2008;49:634-51.
- 213. Romero-Gomez M, Fernandez-Rodriguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2008;48:721-7.
- 214. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol*. 2004;40:993-9.
- 215. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36:S237-44.
- 216. Hashemi N, Rossi S, Navarro VJ and Herrine SK. Safety of peginterferon in the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:771-81.
- 217. McHutchison J and Sulkowski M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2008;15:475-81.
- 218. Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H and Koike K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2013;48:254-68.

- 219. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:556-67.
- 220. Balan V, Schwartz D, Wu GY, Muir AJ, Ghalib R, Jackson J, et al. Erythropoietic response to anemia in chronic hepatitis C patients receiving combination pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:299-307.
- 221. Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:S3-8.
- 222. Dar Santos AE, Partovi N, Ford JA and Yoshida EM. Use of hematopoietic growth factors as adjuvant therapy for anemia and neutropenia in the treatment of hepatitis C. *Ann Pharmacother.* 2007;41:268-75.
- 223. Manjon-Haces JA, Vazquez-Lopez F, Gomez-Diez S, Hidalgo-Garcia A, Perez-Alvarez R, Soler-Sanchez T, et al. Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:223.
- 224. Hashimoto Y, Kanto H and Itoh M. Adverse skin reactions due to pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus. *J Dermatol.* 2007;34:577-82.
- 225. Kartal ED, Alpat SN, Ozgunes I and Usluer G. Reversible alopecia universalis secondary to PEG-interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:817-20.
- 226. Demirturk N, Aykin N, Demirdal T and Cevik F. Alopecia universalis: a rare side effect seen on chronic hepatitis C treatment with peg-IFN and ribavirin. *Eur J Dermatol.* 2006;16:579-80.
- 227. Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Roder C, Wolter M and Zeuzem S. Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1686-8.
- 228. Bacon BR. Managing hepatitis C. *Am J Manag Care.* 2004;10:S30-40.
- 229. Punnam SR, Pothula VR, Gourineni N, Punnam A and Ranganathan V. Interferon-ribavirin-associated ischemic colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:323-5.
- 230. Tursi A. Rapid onset of ulcerative colitis after treatment with PEG-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1189-90.
- 231. Ozdogan O, Tahan V, Cincin A, Imeryuz N and Tozun N. Acute pancreatitis associated with the use of peginterferon. *Pancreas.* 2007;34:485-7.
- 232. Thurairajah PH, Thorburn D, Hubscher S, White A, Lai WK, O'Donnell K, et al. Incidence and characterization of serum transaminases elevations in pegylated interferon and ribavirin treated patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1293-300.

- 233. Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC, Brown M, Esposito SP, Lobritto SJ, et al. Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2432-40.
- 234. Renou C, Germain S, Harafa A, Martin S, Larroque O, Muller P, et al. Interstitial pneumonia recurrence during chronic hepatitis C treatment. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1625-6.
- 235. Prummel MF and Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:547-51.
- 236. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, Gioustozi A, Hess G, Horsch A, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology.* 1997;26:206-10.
- 237. Mammen JS, Ghazarian SR, Rosen A and Ladenson PW. Patterns of interferon-alpha-induced thyroid dysfunction vary with ethnicity, sex, smoking status, and pretreatment thyrotropin in an international cohort of patients treated for hepatitis C. *Thyroid.* 2013;23:1151-8.
- 238. Kee KM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Changchien CS, Lu SN, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:319-26.
- 239. Pellicano R, Smedile A, Peyre S, Astegiano M, Saracco G, Bonardi R, et al. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2005;51:55-61.
- 240. Chisholm JA, Williams G, Spence E, Parks S, Keating D, Gavin M, et al. Retinal toxicity during pegylated alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C: a multifocal electroretinogram investigation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:723-32.
- 241. Yan KK, Dinihan I, Freiman J and Zekry A. Sarcoidosis presenting with granulomatous uveitis induced by pegylated interferon and ribavirin therapy for Hepatitis C. *Intern Med J.* 2008;38:207-10.
- 242. Gallo E, Maggini V, Berardi M, Pugi A, Notaro R, Talini G, et al. Is green tea a potential trigger for autoimmune hepatitis? *Phytomedicine.* 2013;20:1186-9.
- 243. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1195-206.
- 244. European Public Assessment Report for Victrelis. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002332/WC500109789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf). Último acceso: 27/06/2015.
- 245. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364:1207-17.

- 246. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-16.
- 247. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365:1014-24.
- 248. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-28.
- 249. Petta S and Craxi A. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: predictors of response. *Liver Int*. 2013;33 Suppl 1:23-9.
- 250. Dierynck I, Ghys A, Witek J, Luo D, Janssen K, Daems B, et al. Incidence of virological failure and emergence of resistance with twice-daily vs every 8-h administration of telaprevir in the OPTIMIZE study. *J Viral Hepat*. 2014;21:835-42.
- 251. Marcellin P, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:459-468 e1; quiz e14.
- 252. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J Hepatol*. 2015;62:286-93.
- 253. EMA. Assessment Report Victrelis, 2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002332/WC500109789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002332/WC500109789.pdf). Último acceso: 19/07/2015.
- 254. EMA. Assessment Report Incivo, 2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002313/WC500115532.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002313/WC500115532.pdf). Último acceso: 20/07/2015.
- 255. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology*. 2000;31:997-1004.
- 256. Manns MP, McCone J, Jr., Davis MN, Rossaro L, Schiff E, Shiffman ML, et al. Overall safety profile of boceprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1: a combined analysis of 3 phase 2/3 clinical trials. *Liver Int*. 2014;34:707-19.
- 257. Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2012;56:455-63.
- 258. Samain A, Duval-Modeste AB, Joly P, Leblanc C, Massy N, Courville P, et al. First case of drug rash eosinophilia and systemic symptoms due to boceprevir. *J Hepatol*. 2014;60:891-3.

- 259. Kiser JJ, Burton JR, Anderson PL and Everson GT. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology*. 2012;55:1620-8.
- 260. Maasoumy B, Port K, Calle Serrano B, Markova AA, Sollik L, Manns MP, et al. The clinical significance of drug-drug interactions in the era of direct-acting anti-viral agents against chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1365-72.
- 261. Kohli A, Shaffer A, Sherman A and Kottitil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:631-40.
- 262. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-87.
- 263. Mishra P, Florian J, Qi K, Zeng W, Naeger LK, Donaldson E, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*. 2014;147:1196-200.
- 264. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384:403-13.
- 265. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384:414-26.
- 266. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology*. 2014;146:1669-79 e3.
- 267. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:27-35.
- 268. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutierrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1579-87.
- 269. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014;384:1756-65.
- 270. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-98.

- 271. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1483-93.
- 272. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879-88.
- 273. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370:1594-603.
- 274. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370:1983-92.
- 275. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014;370:1604-14.
- 276. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology.* 2014;147:359-365 e1.
- 277. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1973-82.
- 278. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211-21.
- 279. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368:1867-77.
- 280. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370:1993-2001.
- 281. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology.* 2015;61:769-75.
- 282. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:401-8.
- 283. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology.* 2015;61:1127-35.

- 284. Moreno C, Hezode C, Marcellin P, Bourgeois S, Francque S, Samuel D, et al. Efficacy and safety of simeprevir with PegIFN/ribavirin in naive or experienced patients infected with chronic HCV genotype 4. *J Hepatol*. 2015;62:1047-55.
- 285. Hezode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;385:2502-9.
- 286. Soriano V, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Esposito I, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11:333-41.
- 287. Manns MP, Fried MW, Zeuzem S, Jacobson IM, Fornis X, Poordad F, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: pooled safety analysis from Phase IIb and III studies. *J Viral Hepat*. 2015;22:366-75.
- 288. EMA. Ficha técnica de Olysio. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002777/WC500167867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf). Último acceso: 26/07/2015.
- 289. EMA. Ficha técnica de Sovaldi. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf). Último acceso: 26/07/2015.
- 290. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2015;64:948-56.
- 291. EMA. Ficha técnica de Daklinza. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf). Último acceso: 26/07/2015.
- 292. EMA. Ficha técnica de Harvoni. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141117130011/anx\\_130011\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141117130011/anx_130011_es.pdf). Último acceso: 26/07/2015.
- 293. EMA. Ficha técnica de Exviera. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130446/anx\\_130446\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130446/anx_130446_es.pdf). Último acceso: 26/07/2015.
- 294. EMA. Ficha técnica de Viekirax. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf). Último acceso: 26/07/2015.
- 295. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among

- patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308:2584-93.
296. Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A, et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens. *Gut*. 2005;54:1014-20.
297. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59:434-41.
298. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362:1708-13.
299. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials*. 2012;13:142-52.
300. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*. 2008;48:353-67.
301. Soriano V, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Vispo E, Garcia-Samaniego J, Labarga P, et al. Update on the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Rev*. 2007;9:99-113.
302. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:86-96.
303. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:597-605.
304. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology*. 2006;130:1607-16.
305. Safdar K and Schiff ER. Alcohol and hepatitis C. *Semin Liver Dis*. 2004;24:305-15.
306. Zanini B, Benini F, Pigozzi MG, Furba P, Giaco E, Cinquegrana A, et al. Addicts with chronic hepatitis C: difficult to reach, manage or treat? *World J Gastroenterol*. 2013;19:8011-9.
307. Reimer J, Schmidt CS, Schulte B, Gansefort D, Golz J, Gerken G, et al. Psychoeducation improves hepatitis C virus treatment during opioid substitution therapy: a controlled, prospective multicenter trial. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Suppl 2:S97-104.
308. Mauss S, Berger F, Goelz J, Jacob B and Schmutz G. A prospective controlled study of interferon-based therapy of chronic hepatitis C in patients on methadone maintenance. *Hepatology*. 2004;40:120-4.

309. van Heeswijk R, Verboven P, Vandevoorde A, Vinck P, Snoeys J, Boogaerts G, et al. Pharmacokinetic interaction between telaprevir and methadone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:2304-9.
310. Hulskotte EG, Bruce RD, Feng HP, Webster LR, Xuan F, Lin WH, et al. Pharmacokinetic interaction between HCV protease inhibitor boceprevir and methadone or buprenorphine in subjects on stable maintenance therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:303-11.
311. Robaey G, Grebely J, Mauss S, Bruggmann P, Moussalli J, De Gottardi A, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Suppl 2:S129-37.
312. Mauss S and Klinker H. Drug-drug interactions in the treatment of HCV among people who inject drugs. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Suppl 2:S125-8.
313. el-Serag HB, Kunik M, Richardson P and Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2002;123:476-82.
314. Butt AA, Khan UA, McGinnis KA, Skanderson M and Kent Kwoh C. Co-morbid medical and psychiatric illness and substance abuse in HCV-infected and uninfected veterans. *J Viral Hepat.* 2007;14:890-6.
315. Batista-Neves SC, Quarantini LC, de Almeida AG, Bressan RA, Lacerda AL, de-Oliveira IR, et al. High frequency of unrecognized mental disorders in HCV-infected patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008;30:80-2.
316. Nguyen HA, Miller AI, Dieperink E, Willenbring ML, Tetrick LL, Durfee JM, et al. Spectrum of disease in U.S. veteran patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1813-20.
317. Dinwiddie SH, Shicker L and Newman T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *Am J Psychiatry.* 2003;160:172-4.
318. Loftis JM, Matthews AM and Hauser P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. *Drugs.* 2006;66:155-74.
319. Diamantis I, Bassetti S, Erb P, Ladewig D, Gyr K and Battegay M. High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. *J Hepatol.* 1997;26:794-7.
320. Schafer A, Scheurlen M, Felten M and Kraus MR. Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1387-94.
321. Kraus MR, Schafer A, Csef H, Scheurlen M and Faller H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics.* 2000;41:377-84.
322. Roudot-Thoraval F, Abergel A, Allaert F, Bourliere M, Desmorat H, Fagnani F, et al. [Hepavir, the first observational study of one cohort of patients treated with alpha-2a interferon, monotherapy. Evaluation of asthenia and its social consequences]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001;25:1061-6.

- 323. Barkhuizen A, Rosen HR, Wolf S, Flora K, Benner K and Bennett RM. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1355-60.
- 324. Foster GR, Goldin RD and Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*. 1998;27:209-12.
- 325. Lowry D, Coughlan B, McCarthy O and Crowe J. Investigating health-related quality of life, mood and neuropsychological test performance in a homogeneous cohort of Irish female hepatitis C patients. *J Viral Hepat*. 2010;17:352-9.
- 326. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002;35:433-9.
- 327. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC and Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet*. 2001;358:38-9.
- 328. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schuler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol*. 2004;41:845-51.
- 329. Wilkinson J, Radkowski M and Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol*. 2009;83:1312-9.
- 330. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012;142:634-643 e6.
- 331. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:41-8.
- 332. Kraus MR, Schafer A, Csef H and Scheurlen M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1769-74.
- 333. Schaefer M, Hinzpeter A, Mohmand A, Janssen G, Pich M, Schwaiger M, et al. Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology*. 2007;46:991-8.
- 334. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26:643-52.
- 335. Reichenberg A, Gorman JM and Dieterich DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*. 2005;19 Suppl 3:S174-8.

- 336. Constant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou P, de Ledinghen V, Demotes-Mainard J, et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1050-7.
- 337. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H and Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:708-14.
- 338. Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N and Uchihara M. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:34-8.
- 339. Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, Kanamura H, Ikeda K and Kumada H. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000;54:565-72.
- 340. Dieperink E, Ho SB, Tetrick L, Thuras P, Dua K and Willenbring ML. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;26:237-40.
- 341. Evon DM, Ramcharran D, Belle SH, Terrault NA, Fontana RJ, Fried MW, et al. Prospective analysis of depression during peginterferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C: results of the Virahep-C study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2949-58.
- 342. Fattovich G, Giustina G, Favarato S and Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol*. 1996;24:38-47.
- 343. Janssen HL, Brouwer JT, van der Mast RC and Schalm SW. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol*. 1994;21:241-3.
- 344. Capuron L and Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. 2011;130:226-38.
- 345. Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Cales P and Garre JB. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry*. 2003;4:115-8.
- 346. Nickel T, Sonntag A, Backmund M and Pollmacher T. Depression during therapy with interferon alpha--how long should an antidepressant treatment last? *Pharmacopsychiatry*. 2005;38:102-4.
- 347. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol*. 2012;57:1379-90.
- 348. Kitagami T, Yamada K, Miura H, Hashimoto R, Nabeshima T and Ohta T. Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier. *Brain Res*. 2003;978:104-14.

- 349. Kamata M, Higuchi H, Yoshimoto M, Yoshida K and Shimizu T. Effect of single intracerebroventricular injection of alpha-interferon on monoamine concentrations in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10:129-32.
- 350. Sato T, Suzuki E, Yokoyama M, Semba J, Watanabe S and Miyaoka H. Chronic intraperitoneal injection of interferon-alpha reduces serotonin levels in various regions of rat brain, but does not change levels of serotonin transporter mRNA, nitrite or nitrate. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60:499-506.
- 351. Shuto H, Kataoka Y, Horikawa T, Fujihara N and Oishi R. Repeated interferon-alpha administration inhibits dopaminergic neural activity in the mouse brain. *Brain Res*. 1997;747:348-51.
- 352. Widner B, Ledochowski M and Fuchs D. Interferon-gamma-induced tryptophan degradation: neuropsychiatric and immunological consequences. *Curr Drug Metab*. 2000;1:193-204.
- 353. Byrne GI, Lehmann LK, Kirschbaum JG, Borden EC, Lee CM and Brown RR. Induction of tryptophan degradation in vitro and in vivo: a gamma-interferon-stimulated activity. *J Interferon Res*. 1986;6:389-96.
- 354. Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB and Miller AH. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1342-5.
- 355. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G and Miller AH. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry*. 2010;15:535-47.
- 356. Pace TW and Miller AH. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1179:86-105.
- 357. Pariante CM, Pearce BD, Pisell TL, Sanchez CI, Po C, Su C, et al. The proinflammatory cytokine, interleukin-1alpha, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology*. 1999;140:4359-66.
- 358. Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T and 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.
- 359. Julius RJ, Novitsky MA, Jr. and Dubin WR. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract*. 2009;15:34-44.
- 360. Osterberg L and Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
- 361. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB and American Association for the Study of Liver D. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49:1335-74.

- 362. Yamada G, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. *Clin Drug Investig.* 2008;28:9-16.
- 363. Bertino G, Ardiri A, Boemi PM, Calvagno GS, Ruggeri IM, Speranza A, et al. Epoetin alpha improves the response to antiviral treatment in HCV-related chronic hepatitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:1055-63.
- 364. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Treppe C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123:1061-9.
- 365. Sola R, Galeras JA, Montoliu S, Tural C, Force L, Torra S, et al. Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and HCV-coinfected patients is not due to lower adherence to treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2006;22:393-400.
- 366. Ibarra O. El legado de McHutchinson y la adherencia en la hepatitis C. *Farmacia Hospitalaria.* 2013;37:424-429.
- 367. Tanioka D, Iwasaki Y, Araki Y, Osawa T, Ikeda H, Ando M, et al. Factors associated with adherence to combination therapy of interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C: importance of patient's motivation and physician's treatment experience. *Liver Int.* 2009;29:721-9.
- 368. Beste LA, Ioannou GN, Larson MS, Chapko M and Dominitz JA. Predictors of early treatment discontinuation among patients with genotype 1 hepatitis C and implications for viral eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:972-8.
- 369. Alberti A. What are the comorbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:15-8.
- 370. Chou R, Clark EC, Helfand M and Force USPST. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004;140:465-79.
- 371. Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G, et al. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1633-9.
- 372. Hassan Y, Al-Jabi SW, Aziz NA, Looi I and Zyoud SH. Antiplatelet therapy in diabetic ischemic stroke patients: associated factors and outcomes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011;49:605-13.
- 373. O'Connor JL, Gardner EM, Esser S, Mannheimer SB, Lifson AR, Telzak EE, et al. A simple self-reported adherence tool as a predictor of viral rebound in people with viral suppression on antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2015. doi: 10.1111/hiv.12284.
- 374. Lo Re V, 3rd, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE and Gross R. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011;155:353-60.

375. Dahlan Y, Ather HM, Al-ahmadi M, Batwa F and Al-hamoudi W. Sustained virological response in a predominantly hepatitis C virus genotype 4 infected population. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4429-33.
376. Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ, Messinger D, Freivogel K and Weiland O. Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:247-55.
377. Nguyen NH, VuTien P, Garcia RT, Trinh H, Nguyen H, Nguyen K, et al. Response to pegylated interferon and ribavirin in Asian American patients with chronic hepatitis C genotypes 1 vs 2/3 vs 6. *J Viral Hepat*. 2010;17:691-7.
378. Nakagawa M, Sakamoto N, Ueyama M, Mogushi K, Nagaie S, Itsui Y, et al. Mutations in the interferon sensitivity determining region and virological response to combination therapy with pegylated-interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C-1b infection. *J Gastroenterol*. 2010;45:656-65.
379. Vo KP, Vutien P, Akiyama MJ, Vu VD, Ha NB, Piotrowski JI, et al. Poor Sustained Virological Response in a Multicenter Real-Life Cohort of Chronic Hepatitis C Patients Treated with Pegylated Interferon and Ribavirin plus Telaprevir or Boceprevir. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1045-51.
380. Sistema Nacional de Salud. Borrador del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistem Nacional de Salud. 26 marzo 2015. Disponible en: [http://static.correofarmaceutico.com/docs/2015/02/25/borrador\\_hepatitisc.pdf](http://static.correofarmaceutico.com/docs/2015/02/25/borrador_hepatitisc.pdf). Último acceso: 29/07/2015.
381. Sistema Nacional de Salud. Estrategia Terapéutica para la Hepatitis crónica causada por el virus de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones generales y pautas actuales de tratamiento. 1 Abril 2015. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/a77478e2a1147600cb9979b5992281cb.pdf>. Último acceso: 29/07/2015.
382. CatSalut. *Dictamen sobre el tractament de pacients adults amb hepatitis C crónica*. 2015. Disponible en: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/phf\\_mhda/informes/daclatasvir/dictamens\\_hepatitis\\_C.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_mhda/informes/daclatasvir/dictamens_hepatitis_C.pdf). Último acceso: 4/06/2015.
383. Direcció General de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Criteris d'indicació del tractament de les hepatitis víriques. 2012. Disponible en: [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/participacio/grups\\_de\\_treball/consells\\_assessors\\_sobre\\_lus\\_racional\\_dels\\_medicaments/consell\\_assessor\\_sobre\\_el\\_tractament\\_farmacologic\\_de\\_les\\_hepatitis\\_viriques/documentos/arxiu/crit\\_indica.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/participacio/grups_de_treball/consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/consell_assessor_sobre_el_tractament_farmacologic_de_les_hepatitis_viriques/documentos/arxiu/crit_indica.pdf). Último acceso: 2/08/2015.
384. The University of Liverpool. Hepatitis Drug Interactions. Disponible en: <http://www.hep-druginteractions.org/Default.aspx>. Último acceso: 20/07/2015.

- 385. Truven Health Analytics Inc. Micromedex® Solutions. 2015. Disponible en: <https://http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Último acceso: 31/08/2015.
- 386. I Curso de Entrevista Clínica y Atención Farmacéutica. Directora: Laura Tuneu Valls. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona 16-20 abril 2012.
- 387. Francesc Borrell. Entrevista Clínica. Manual de estrategias prácticas. SemFYC. 2004.
- 388. National Cancer Institute (U.S.). *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)*. Rev. ed. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2009. Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). Último acceso: 14/10/2015.
- 389. Saunders JC. Neuropsychiatric symptoms of hepatitis C. *Issues Ment Health Nurs*. 2008;29:209-20.
- 390. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L and Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:277-83.
- 391. Lobo A, Perez-Echeverria MJ and Artal J. Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire (GHQ-28) in a Spanish population. *Psychol Med*. 1986;16:135-40.
- 392. Zigmond AS and Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-70.
- 393. Goldberg DP and Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med*. 1979;9:139-45.
- 394. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD and Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension*. 1980;2:757-64.
- 395. Rodriguez Chamorro MA, Garcia-Jimenez E, Amariles P, Rodriguez Chamorro A and Faus MJ. [Review of the test used for measuring therapeutic compliance in clinical practice]. *Aten Primaria*. 2008;40:413-8.
- 396. Evon DM, Verma A, Simpson K, Galanko JA, Dougherty KA and Fried MW. Psychiatric symptoms during interferon treatment for hepatitis C: experiences from a tertiary care hepatology centre. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1071-80.
- 397. Feuerstadt P, Bunim AL, Garcia H, Karlitz JJ, Massoumi H, Thosani AJ, et al. Effectiveness of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin in urban minority patients. *Hepatology*. 2010;51:1137-43.
- 398. Gidding HF, Law MG, Amin J, Ostapowicz G, Weltman M, Macdonald GA, et al. Hepatitis C treatment outcomes in Australian clinics. *Med J Aust*. 2012;196:633-7.
- 399. Hansen N, Obel N, Christensen PB, Kjaer M, Laursen AL, Krarup HB, et al. Effectiveness of treatment with pegylated interferon and ribavirin in an unselected

- population of patients with chronic hepatitis C: a Danish nationwide cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:177.
400. Sarkar S, Jiang Z, Evon DM, Wahed AS and Hoofnagle JH. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *J Hepatol.* 2012;57:946-52.
401. Sockalingam S, Abbey SE, Alosaimi F and Novak M. A review of sleep disturbance in hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:38-45.
402. Sockalingam S, Blank D, Al Jarad A, Alosaimi F, Hirschfield G and Abbey SE. A comparison of depression screening instruments in hepatitis C and the impact of depression on somatic symptoms. *Psychosomatics.* 2011;52:433-40.
403. 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.* 2011;31:516-24.
404. Vera-Llonch M, Martin M, Aggarwal J, Donepudi M, Bayliss M, Goss T, et al. Health-related quality of life in genotype 1 treatment-naive chronic hepatitis C patients receiving telaprevir combination treatment in the ADVANCE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:124-33.
405. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, et al. Evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection: results from Kyushu University Liver Disease Study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:1233-40.
406. Carrion JA, Gonzalez-Colominas E, Garcia-Retortillo M, Canete N, Cirera I, Coll S, et al. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol.* 2013;59:926-33.
407. Smith JP. Treatment options for patients with hepatitis C: role of pharmacists in optimizing treatment response and managing adverse events. *Pharmacotherapy.* 2008;28:1151-61.
408. Neri S, Bertino G, Petralia A, Giancarlo C, Rizzotto A, Calvagno GS, et al. A multidisciplinary therapeutic approach for reducing the risk of psychiatric side effects in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:e210-7.
409. Schmidt F, Janssen G, Martin G, Lorenz R, Loeschke K, Soyka M, et al. Factors influencing long-term changes in mental health after interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:1049-59.
410. Drozd W, Borkowska A, Wilkosc M, Halota W, Dybowska D and Rybakowski JK. Chronic paranoid psychosis and dementia following interferon-alpha treatment of hepatitis C: a case report. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40:146-8.
411. Silverman BC, Kim AY and Freudenreich O. Interferon-induced psychosis as a "psychiatric contraindication" to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion. *Psychosomatics.* 2010;51:1-7.

- 412. Budhram A and Cebrian C. Paranoid psychosis and cognitive impairment associated with hepatitis C antiviral therapy. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36:126 e3-5.
- 413. Sockalingam S, Links PS and Abbey SE. Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update. *J Viral Hepat*. 2011;18:153-60.
- 414. Udina M, Hidalgo D, Navines R, Fornis X, Sola R, Farre M, et al. Prophylactic antidepressant treatment of interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2014;75:e1113-21.
- 415. Hou XJ, Xu JH, Wang J and Yu YY. Can antidepressants prevent pegylated interferon-alpha/ribavirin-associated depression in patients with chronic hepatitis C: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials? *PLoS One*. 2013;8:e76799.
- 416. Klein MB, Lee T, Brouillette MJ, Sheehan NL, Walmsley S, Wong DK, et al. Citalopram for the prevention of depression and its consequences in HIV-hepatitis C coinfecting individuals initiating pegylated interferon/ribavirin therapy: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *HIV Clin Trials*. 2014;15:161-75.
- 417. Schaefer M, Sarkar R, Knop V, Effenberger S, Friebe A, Heinze L, et al. Escitalopram for the prevention of peginterferon-alpha2a-associated depression in hepatitis C virus-infected patients without previous psychiatric disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:94-103.
- 418. Raison CL, Woolwine BJ, Demetrashvili MF, Borisov AS, Weinreib R, Staab JP, et al. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1163-74.
- 419. de Kneegt RJ, Bezemer G, Van Gool AR, Drenth JP, Hansen BE, Droogleever Fortuyn HA, et al. Randomised clinical trial: escitalopram for the prevention of psychiatric adverse events during treatment with peginterferon-alfa-2a and ribavirin for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1306-17.
- 420. Diez-Quevedo C, Masnou H, Planas R, Castellvi P, Gimenez D, Morillas RM, et al. Prophylactic treatment with escitalopram of pegylated interferon alfa-2a-induced depression in hepatitis C: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:522-8.
- 421. Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM, Indest DW, Moles JK and Hauser P. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *J Affect Disord*. 2007;103:83-90.
- 422. Morasco BJ, Loftis JM, Indest DW, Ruimy S, Davison JW, Felker B, et al. Prophylactic antidepressant treatment in patients with hepatitis C on antiviral therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosomatics*. 2010;51:401-8.
- 423. Wu JY, Shadbolt B, Teoh N, Blunn A, To C, Rodriguez-Morales I, et al. Influence of psychiatric diagnosis on treatment uptake and interferon side effects in patients with hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1258-64.

- 424. Mahajan S, Avasthi A, Grover S and Chawla YK. Role of baseline depressive symptoms in the development of depressive episode in patients receiving antiviral therapy for hepatitis C infection. *J Psychosom Res.* 2014;77:109-15.
- 425. Sarkar S, Sarkar R, Berg T and Schaefer M. Sadness and mild cognitive impairment as predictors for interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *Br J Psychiatry.* 2015;206:45-51.
- 426. Dollarhide AW, Loh C, Leckband SG, Endow-Eyer R, Robinson S and Meyer JM. Psychiatric comorbidity does not predict interferon treatment completion rates in hepatitis C seropositive veterans. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:322-8.
- 427. Mulder RT, Ang M, Chapman B, Ross A, Stevens IF and Edgar C. Interferon treatment is not associated with a worsening of psychiatric symptoms in patients with hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:300-3.
- 428. Preau M, Marcellin F, Spire B, Ravaux I, Dellamonica P, Blanc D, et al. Impaired anger control as an underappreciated side effect of treatments for chronic HCV infection in HIV-HCV coinfecting patients. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:92-6.
- 429. Bhattacharya D, Umbleja T, Carrat F, Chung RT, Peters MG, Torriani F, et al. Women experience higher rates of adverse events during hepatitis C virus therapy in HIV infection: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55:170-5.
- 430. Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, Manatunga AK, Capuron L, Woolwine BJ, et al. Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun.* 2005;19:23-7.
- 431. Cabre Serres M, Rudi Sola N, Pontes Garcia C, Vergara Gomez M, Parra Uribe I and Gorgas Torner MQ. [Multidisciplinary approach as a model for detection and monitoring of psychiatric morbidity in patients treated with interferon and ribavirin]. *Farm Hosp.* 2014;38:162-8.
- 432. Nguyen TM, La Caze A and Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77:427-45.
- 433. Edwards IR and Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356:1255-9.

# ANEXOS

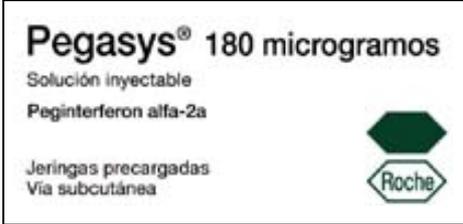
## Anexo 1

### Hoja de información al paciente con hepatitis C



Farmacia Ambulatoria  
Bloque A planta -1  
Abierto de lunes a viernes de 8 a 18h  
Tel. 93 553 xxxx

#### INFORMACIÓN BÁSICA DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

	<p>PEGASYS® _____ MCG</p> <p><b>Principio activo:</b> Peginterferón alfa-2a <b>Vía:</b> subcutánea <b>Forma:</b> Jeringas precargadas</p> <p><b>Una inyección semanal</b></p>
	<p>COPEGUS® 200mg</p> <p><b>Principio activo:</b> Ribavirina 200mg <b>Vía:</b> oral <b>Forma:</b> Comprimidos.</p> <p>Tome los comprimidos con alimentos, sin masticar ni triturar</p> <p>_____ comp por la mañana _____ comp por la noche</p>

#### ¿Para qué sirven estos tratamientos?

La ribavirina es un medicamento antivírico, que se utiliza para controlar el virus de la hepatitis C. El interferón alfa-2a es una sustancia producida por el propio organismo que estimula las defensas y que tienen una acción beneficiosa en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C.

La administración de estos dos medicamentos juntos potencia sus efectos, ayudándose mutuamente en la eliminación del virus de su sangre.

#### ¿Cómo conservar y guardar estos medicamentos?

Conserve la **RIBAVIRINA** a temperatura ambiente en su envase original, en un lugar cerrado, **evitando** la humedad, **la luz directa** y el calor.

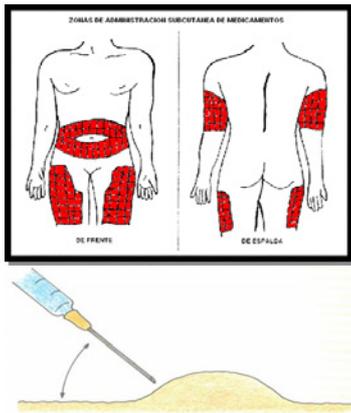
Conserve el **INTERFERÓN** en la **nevera** (nunca en el congelador). Sáquelo media hora antes de su administración. Su estabilidad fuera de la nevera es de 7 días a 25°C.

No deje ningún medicamento al alcance de los niños.

#### ¿Cómo debo inyectármelo?

Debe ponerse la inyección por vía subcutánea tal y como se lo han indicado, cambiando cada vez el lugar de inyección, alternando entre la parte trasera del brazo, el abdomen y la cara externa del muslo.

Para tener menos dolor en el lugar de la inyección conviene sacar la jeringa de la nevera media hora antes de su inyección. No agite la jeringa ya que puede estropear su contenido. Deséchela tras la administración.



1. Lávese las manos con agua y jabón.
2. Desinfecte la zona de punción con povidona yodada y déjela secar.
3. Introducir la aguja en la zona formando un ángulo de 90° con un movimiento firme y seguro.
4. Inyecte el medicamento lentamente (0.5-1 minuto) ya que es menos doloroso y damos más tiempo a su absorción.
5. Espere 10 segundos, retire la aguja con suavidad y rapidez.
6. Desinfecte de nuevo.
7. Ejercer una ligera presión y haga un poco de masaje la zona favoreciendo la absorción

### ¿Qué hacer si se olvida de una dosis de Ribavirina?

Tómela lo antes posible y continúe con su horario habitual, pero si está cercana la hora de la siguiente dosis, no tome la dosis olvidada y tome la que le corresponda.

**NUNCA** tome dos dosis juntas.

### ¿ Qué efectos adversos puedo tener?

Con este tratamiento pueden aparecer:

- Reacción de tipo gripal con dolor de cabeza, cansancio, dolores musculares e incluso fiebre de 39°C, etc. Este efecto adverso es típico del interferón. Para evitarlo, puede tomar paracetamol (dosis máxima 2g/día) y beber mucha agua.
- Vómitos, náuseas, pérdida de apetito o diarrea. Tome la ribavirina con las comidas.
- Mareos, aumento de sudoración.
- Sequedad de boca, trastornos del gusto. Beba mucha agua
- Caída del cabello que se recupera al finalizar el tratamiento. Si le preocupa puede tomar vitaminas.
- Irritación o depresión. Avísenos si está triste, con ganas de llorar o si pierde el interés por las cosas, podemos ayudarle con un tratamiento.
- Insomnio. Puede administrarse el interferón por la mañana
- Dolor en el lugar de la inyección. Póngase compresas frías o calientes antes de la inyección de interferón, si persiste el dolor consúltenos podemos recomendarle una crema anestésica.
- La ribavirina puede darle picores en la piel. Use jabón sin detergente, y aplíquese cremas hidratantes. No se rasque. Si son muy molestos llámenos y le ayudaremos con un tratamiento.

Estos efectos secundarios pueden desaparecer según su organismo se va adaptando a la medicación. Si persistieran o fueran más intensos consulte con su médico.

Su médico le indicará los análisis que debe realizarse para controlar la carga viral y los efectos que pudieran presentarse en sangre (disminución de glóbulos rojos, blancos o plaquetas), en hígado o en riñón.

### **IMPORTANTE**

Se recomienda **evitar el embarazo durante el tratamiento y 7 meses después**. Esta recomendación es válida tanto para la mujer como para el varón ya que la ribavirina puede afectar a los espermatozoides. Como norma general se aconseja que cuando uno de los dos miembros de la pareja esté bajo tratamiento con ribavirina utilicen un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a su finalización.

La ribavirina es fotosensible. **Póngase una crema solar con un alto índice de protección** especialmente en verano o si va a la nieve.



-

## Anexo 2

### Cuestionarios de HADS y GHQ28

#### Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS)

A continuación encontrará una serie de preguntas con cuatro opciones cada una. Ha de escoger la opción que mejor coincide con su estado emocional en la última semana y marcar con una X el cuadrado que la precede.

<p><b>A1. Me siento tenso o nervioso:</b></p> <p>3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca</p>
<p><b>D1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:</b></p> <p>0. Ciertamente, igual que antes 1. No tanto como antes 2. Solamente un poco 3. Ya no disfruto con nada</p>
<p><b>A2. Siento una especie de temor, como si algo malo fuera a suceder:</b></p> <p>3. Sí, y muy intenso 2. Sí, pero no muy intenso 1. Sí, pero no me preocupa 0. No siento nada de eso</p>
<p><b>D2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:</b></p> <p>0. Igual que siempre 1. Actualmente, algo menos 2. Actualmente, mucho menos 3. Actualmente, en absoluto</p>
<p><b>A3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:</b></p> <p>3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca</p>
<p><b>D3. Me siento alegre:</b></p> <p>3. Nunca 2. Muy pocas veces 1. En algunas ocasiones 0. Gran parte del día</p>
<p><b>A4. Soy capaz de permanecer sentado tranquilo y relajado:</b></p> <p>0. Siempre 1. A menudo 2. Raras veces 3. Nunca</p>
<p><b>D4. Me siento lento y torpe:</b></p> <p>3. Gran parte del día</p>

2. A menudo 1. A veces 0. Nunca
<b>A5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:</b>  0. Nunca 1. Sólo en algunas ocasiones 2. A menudo 3. Muy a menudo
<b>D5. He perdido el interés por mi aspecto personal:</b>  3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo 1. Es posible que no me cuide como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho
<b>A6. Me siento inquieto como si no pudiera parar de moverme:</b>  3. Realmente mucho 2. Bastante 1. No mucho 0. En absoluto
<b>D6. Espero las cosas con ilusión:</b>  0. Como siempre 1. Algo menos que antes 2. Mucho menos que antes 3. En absoluto
<b>A7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:</b>  3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia 1. Raramente 0. Nunca
<b>D7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:</b>  0. A menudo 1. Algunas veces 2. Pocas veces 3. Casi nunca

**CUESTIONARIO DE SALUD GENERAL DE GOLDBERG  
-GHQ28-**

Recuerde que sólo debe responder sobre los problemas recientes, no sobre los que tuvo en el pasado.

Es importante intente contestar TODAS las preguntas. Muchas gracias.

**EN LAS ÚLTIMAS SEMANAS:**

**A.**

**A.1. ¿Se ha sentido perfectamente bien de salud y en plena forma?**

- . Mejor que lo habitual
- . Igual que lo habitual
- . Peor que lo habitual
- . Mucho peor que lo habitual

**A.2. ¿Ha tenido la sensación de que necesitaba reconstituyente?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual

**A.3. ¿Se ha sentido agotado y sin fuerzas para nada?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

**A.4. ¿Ha tenido sensación de que estaba enfermo?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual

**A.5. ¿Ha padecido dolores de cabeza?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

**A.6. ¿Ha tenido sensación de opresión en la cabeza, o de que la cabeza le va a estallar?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

**A.7. ¿Ha tenido oleadas de calor o escalofríos?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual

-

- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

## **B.**

### **B.1. ¿Sus preocupaciones le han hecho perder mucho sueño?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

### **B.2. ¿Ha tenido dificultades para seguir durmiendo de un tirón toda la noche?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

### **B.3. ¿Se ha notado constantemente agobiado y en tensión?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

### **B.4. ¿Se ha sentido con los nervios a flor de piel y malhumorado?**

- . No, en absoluto
- . No mas que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

### **B.5. ¿Se ha asustado o ha tenido pánico sin motivo?**

- . No, en absoluto
- . No mas que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

### **B.6. ¿Ha tenido sensación de que todo se le viene encima?**

- . No, en absoluto
- . No mas que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

### **B.7. ¿Se ha notado nervioso y “a punto de explotar” constantemente?**

- . No, en absoluto
- . No mas que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual.

## **C.**

### **C.1. Se las ha arreglado para mantenerse ocupado y activo?**

- . Más activo que lo habitual
- . Igual que lo habitual
- . Bastante menos que lo habitual
- . Mucho menos que lo habitual

-

**C.2. ¿Le cuesta más tiempo hacer las cosas?**

- . Menos tiempo que lo habitual
- . Igual que lo habitual
- . Más tiempo que lo habitual
- . Mucho más tiempo que lo habitual

**C.3. ¿Ha tenido la impresión, en conjunto, de que está haciendo las cosas bien?**

- . Mejor que lo habitual
- . Igual que lo habitual
- . Peor que lo habitual
- . Mucho peor que lo habitual

**C.4. ¿Se ha sentido satisfecho con su manera de hacer las cosas?**

- . Más satisfecho que lo habitual
- . Igual que lo habitual
- . Menos satisfecho que lo habitual
- . Mucho menos satisfecho que lo habitual

**C.5. ¿Ha sentido que está desempeñando un papel útil en la vida?**

- . Más útil de lo habitual
- . Igual de útil que lo habitual
- . Menos útil de lo habitual
- . Mucho menos útil de lo habitual

**C.6. ¿Se ha sentido capaz de tomar decisiones?**

- . Más que lo habitual
- . Igual que lo habitual
- . Menos que lo habitual
- . Mucho menos que lo habitual

**C.7. ¿Ha sido capaz de disfrutar de sus actividades normales de cada día?**

- . Más que lo habitual
- . Igual que lo habitual
- . Menos que lo habitual
- . Mucho menos que lo habitual

**D.****D.1. ¿Ha pensado que usted es una persona que no vale para nada?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual

**D.2. ¿Ha estado viviendo la vida totalmente sin esperanza?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual
- . Mucho más que lo habitual

**D.3. ¿Ha tenido el sentimiento de que la vida no merece la pena vivirse?**

- . No, en absoluto
- . No más que lo habitual
- . Bastante más que lo habitual

▪

. Mucho más que lo habitual

**D.4. ¿Ha pensado en la posibilidad de “quitarse de en medio”?**

. No, en absoluto

. No más que lo habitual

. Bastante más que lo habitual

. Mucho más que lo habitual

**D.5. ¿Ha notado que a veces no puede hacer nada porque tiene los nervios desquiciados?**

. No, en absoluto

. No más que lo habitual

. Bastante más que lo habitual

. Mucho más que lo habitual

**D.6. ¿Ha notado que desea estar muerto y lejos de todo?**

. No, en absoluto

. No más que lo habitual

. Bastante más que lo habitual

. Mucho más que lo habitual

**D.7. ¿Ha notado que la idea de quitarse la vida le viene repentinamente a la cabeza?**

. Claramente, no

. Me parece que no

. Se me ha cruzado por la mente

. Claramente, lo he pensado

## Anexo 3

## Hoja de seguimiento de pacientes con hepatitis C

NOMBRE: \_\_\_\_\_ N°Historia: \_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_ FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_

MÉDICO RESPONSABLE: \_\_\_\_\_

TELÉFONO: \_\_\_\_\_ ¿ VIVE SOLO ?  SI  NO ACTIVO  PENSIONISTA  BAJA LABORAL

¿Cómo se siente con este tratamiento?

\_\_\_\_\_

¿Qué espera de este tratamiento? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO:

HEPATITIS C
<input type="checkbox"/> Pegasys .....mcg/sem
<input type="checkbox"/> Copegus
<input type="checkbox"/> 800 mg/d
<input type="checkbox"/> 1000 mg/d
<input type="checkbox"/> 1200 mg/d
<input type="checkbox"/> Pegintron .....mcg/sem

VIH .....  No Sí.

Tratamiento:

## GENOTIPO:

## ADMINISTRACIÓN INTERFERÓN:

Zona de inyección:  Muslos  Abdomen  Brazos (Pegintron)

Rotación(SI/NO): \_\_\_\_\_ Cada cuánto: \_\_\_\_\_

Dolora la inyección: \_\_\_\_\_

## ADMINISTRACIÓN COMPRIMIDOS:

Copegus/Rebetol: \_\_\_\_\_ Posología: \_\_\_\_\_

¿Toma los comprimidos con alimentos?: \_\_\_\_\_

¿Tiene dificultades para tragarlos?: \_\_\_\_\_

¿Tritura o parte los comprimidos? \_\_\_\_\_

-

**INDICACIONES:**

¿ Sabe que debe evitar el embarazo? \_\_\_\_\_

¿ Ha tenido alguna vez alguna depresión? \_\_\_\_\_

¿ Se encuentra ansioso o estresado? \_\_\_\_\_

¿ Es hipertenso, diabético o ha tenido problemas de corazón? \_\_\_\_\_

¿ Toma alcohol? \_\_\_\_\_

¿ Es usted fumador? \_\_\_\_\_

¿ Es fumador ocasional/habitual de Marihuana/hachís? \_\_\_\_\_

¿ Tiene pareja estable? \_\_\_\_\_

**Otras enfermedades:****OTRA MEDICACIÓN:**

MEDICAMENTO	POSOLOGÍA	¿QUIÉN LO PAUTA?	¿POR QUÉ?	¿CÓMO LE VA?

**TEST HAYES:**

	D	D	D	D	D	D
La mayoría de las personas por una u otra razón tienen dificultad para tomar los comprimidos. ¿Tiene Vd dificultad para tomar los suyos?						
¿No; entonces los toma todos: Todos los días, muchos días, algunos días?						
Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos¿ Porque no me comenta como le va a Vd?						
¿Cuánto esfuerzo le supone este tratamiento? (0 poco - 10 mucho)						
¿Se siente capaz de seguir este tratamiento? (0 no - 10 sí)						
Cumplidor						

## PESO

<b>Fecha</b>									
<b>Peso</b>									

## EFECTOS ADVERSOS

<b>Sdme pseudogripal:</b> dolores y malestar músculoarticulares, náuseas y diarrea, fiebre							
<b>Cardiovascular:</b> dolor torácico, palpitaciones							
<b>GI:</b> dolor estómago, náuseas, vómitos diarrea, flatulencia, dispepsia							
<b>Sangrado:</b> nasal, orina, heces							
<b>Tos,</b> dificultad respiratoria							
<b>Trastornos del sueño</b>							
<b>Trastornos visión o audición</b>							
Trastornos de concentración							
<b>Cefalea</b>							
<b>Piel:</b> prurito, dermatitis, Alopecia,							
Sequedad de piel							
<b>DEPRESIÓN</b>							
Test de Goldberg							
Tener poco interés o disfrutar poco haciendo cosas más de la mitad de los días o casi todos los días (Si/No)							
Sentirse desanimado, deprimido o sin esperanza más de la mitad de los días o casi todos los días (Si/No)							
En las últimas 4 semanas, ¿ha tenido alguna crisis o ataque de ansiedad, como la sensación de sentir miedo o pánico súbitamente? (Si/No)							
Sentirse nervioso, ansioso, con los nervios de punta, o muy preocupado sobre problemas diversos más de la mitad de los días.							
<b>Fatiga</b>							
_____							
0						10	
<b>Irritabilidad</b>							
_____							
0						10	



<p><b>Fecha</b> _____ Descripción _____ _____ _____</p> <p><b>Gravedad</b> _____ <b>Plan:</b> Fecha y qué se va a hacer _____ _____ _____</p> <p><b>Resultado:</b> Fecha: _____ _____ _____</p>
<p><b>Fecha</b> _____ Descripción _____ _____ _____</p> <p><b>Gravedad</b> _____ <b>Plan:</b> Fecha y qué se va a hacer _____ _____ _____</p> <p><b>Resultado:</b> Fecha: _____ _____ _____</p>
<p><b>Fecha</b> _____ Descripción _____ _____ _____</p> <p><b>Gravedad</b> _____ <b>Plan:</b> Fecha y qué se va a hacer _____ _____ _____</p> <p><b>Resultado:</b> Fecha: _____ _____ _____</p>

