

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACIA



**ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE AL VIRUS DE LA
HEPATITIS C: EFECTIVIDAD E IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES
FARMACÉUTICAS REALIZADAS DURANTE EL SEGUIMIENTO
FARMACOTERAPÉUTICO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

MARÍA ELENA CÁRDABA GARCÍA

DIRECTOR

MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN FARMACIA



**ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE AL VIRUS DE LA
HEPATITIS C: EFECTIVIDAD E IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES
FARMACÉUTICAS REALIZADAS DURANTE EL SEGUIMIENTO
FARMACOTERAPÉUTICO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

MARÍA ELENA CÁRDABA GARCÍA

DIRECTOR

MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNÁNDEZ

Granada, 21 de Octubre de 2.021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María Elena Cárdena García
ISBN: 978-84-1117-214-1
URI: <http://hdl.handle.net/10481/72458>

*Quien en presencia de un arduo problema
no sienta crecer su entusiasmo ni acrecentar sus fuerzas,
quien al aproximarse el solemne momento del "fiat lux" impacientemente esperado
no tenga el alma inundada por la emoción precursora del placer,
debe abandonar las empresas científicas,
porque la Naturaleza no otorga sus favores a los fríos de condición,
y la frialdad es a menudo inequívoco signo de impotencia.*

Santiago Ramón y Cajal

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

La realización de una Tesis Doctoral requiere un gran esfuerzo y colaboración de muchas personas, a nivel profesional y personal. Esta es la ocasión de agradecer la participación y el apoyo desinteresado de todas ellas.

Al Dr. Miguel Ángel Calleja, por aceptar la tutorización y dirección de este trabajo desde el primer momento, y por su apoyo y motivación. A Ana Moreno, por toda su ayuda con papeleos y fechas.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por haberme dado la oportunidad de hacer este trabajo y por demostrarme siempre su apoyo. A Teresa, por permitirme desarrollar este proyecto en el Servicio que con tanto acierto dirige. A Encarna, por transmitirme su pasión por las patologías víricas y enseñarme lo mejor de la Atención Farmacéutica. Su inestimable ayuda ha sido clave en la realización de esta tesis. Siempre será “la adjunta que quiero ser de mayor”. A Sergio, Eva y Alba, por amenizarme tantas horas de recogida de datos y ser los mejores “R pequeños” del mundo. A Silvia, por su sinceridad sin límites. A Carlos, por estar ahí desde el primer momento y compartir las tardes de guardias y tesis más divertidas que recuerdo. A Sonia y a María, por todo lo que me han enseñado, de farmacia y de la vida.

A Juan, por su apoyo incondicional, sus consejos, sus ánimos incesantes y su honestidad, que, en algún momento de nuestra historia le han hecho pasar de compañero de facultad a familia. A Marta, porque en un mundo tan grande, con tanta gente y tan pocas personas, conectar con alguien es un regalo. A los dos, gracias por haber confiado siempre en que este proyecto llegaría a buen puerto.

A Crucita, por insistir siempre en que no tire la toalla, y a Julián, porque un punto de vista más sosegado, nunca viene mal. A mi abuela Teodora, por enseñarme que “vale más el querer que el poder”. A mi abuelo Melchor, por esa cabezonería y disciplina que he tenido la suerte de heredar y que tan necesarias han sido para realizar este trabajo.

A Adrián, mi presente y mi futuro. Por celebrar mis victorias y consolarme en las derrotas.

A Ana, la mejor hermana pequeña de todas, por ser mi cobijo incondicional. Por compartir todos mis logros, y los que no lo son tanto.

A Juanjo, mi padre. Por su cariño ilimitado. Por todo el esfuerzo empleado para que nunca me faltara de nada. Por desearme siempre lo mejor. Por su optimismo y sus ánimos constantes. Por su manera de ver la vida, que tantas veces me ha ayudado.

A Esperanza, mi madre. Por su atención y su amor incondicional. Por todas las renunciaciones que tuvo que hacer para darme la mejor educación. Por dedicarme gran parte de su tiempo. Por su insistencia y su paciencia. Por prepararme para la vida. Por hacer de mí, la persona que soy. Gran parte del mérito de este trabajo, es suyo.

ÍNDICE GENERAL

A)	ABREVIATURAS.....	19
B)	ÍNDICE DE FIGURAS.....	23
C)	ÍNDICE DE TABLAS.....	27
D)	RESUMEN.....	33
E)	ABSTRACT.....	41
F)	MEMORIA DE TESIS DOCTORAL.....	49
1.	INTRODUCCIÓN.....	51
1.1.	Infección por el virus de la hepatitis C. Epidemiología.....	53
1.2.	Tratamiento del virus de la hepatitis C.	57
1.2.1.	Generalidades.....	57
1.2.2.	Biterapia con interferón α -2a/2b y ribavirina.	58
1.2.3.	Triple terapia con boceprevir o telaprevir.	58
1.2.4.	Nuevas perspectivas de tratamiento para la hepatitis C: fármacos antivirales de acción directa.	60
1.3.	Efectividad y seguridad del tratamiento de la hepatitis C crónica con nuevos antivirales de acción directa.	68
1.3.1.	Genotipo 1.	69
1.3.2.	Genotipo 2.	71
1.3.3.	Genotipo 3.	71
1.3.4.	Genotipo 4.	72
1.3.5.	Genotipo 5 y 6.	72
1.4.	Efecto de la respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis C crónica.	73
1.5.	Factores que influyen en el alcance de la respuesta viral sostenida.	74
1.5.1.	Factores dependientes del tratamiento.	74
1.5.2.	Factores relacionados con el huésped.	75
1.5.3.	Factores relacionados con la enfermedad.	75
1.5.4.	Factores relacionados con el virus de la hepatitis C.....	75
1.6.	Importancia de la atención farmacéutica y del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica en tratamiento con nuevos antivirales de acción directa.	76
1.6.1.	Concepto de atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico. ...	76
1.6.2.	Concepto de intervención farmacéutica.	77

1.6.3.	Valor de la atención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hepatitis C crónica.	79
1.6.4.	Importancia de evaluar las intervenciones farmacéuticas en pacientes con hepatitis C crónica.	79
2.	JUSTIFICACIÓN.....	83
3.	HIPÓTESIS.....	87
4.	OBJETIVOS.....	91
4.1.	Objetivo principal.	93
4.2.	Objetivos secundarios.	93
5.	METODOLOGÍA.....	95
5.1.	Diseño del estudio.	97
5.1.1.	Tipo y ámbito del estudio.....	97
5.1.2.	Selección de la muestra de estudio.....	97
5.2.	Criterios de inclusión y exclusión.....	98
5.2.1.	Criterios de inclusión.....	98
5.2.2.	Criterios de exclusión.	98
5.3.	Características basales de los pacientes.	99
5.3.1.	Datos demográficos, antropométricos y epidemiológicos.....	99
5.3.2.	Datos histológicos.	99
5.3.3.	Determinaciones de laboratorio.....	99
5.3.4.	Determinaciones virológicas.....	99
5.3.5.	Variables farmacoterapéuticas.....	99
5.4.	Efectividad y seguridad de los fármacos antivirales de acción directa.....	100
5.4.1.	Datos basales.....	100
5.4.2.	Datos recogidos durante el tratamiento.....	100
5.4.3.	Datos recogidos en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento.....	100
5.4.4.	Consulta de Atención Farmacéutica.....	100
5.5.	Evolución de las características basales de los pacientes durante el tratamiento antiviral.....	101
5.6.	Influencia de la respuesta viral sostenida en las características basales de los pacientes.....	102
5.7.	Factores predictivos de respuesta y de no respuesta al tratamiento antiviral.....	103
5.8.	Clasificación de las intervenciones farmacéuticas realizadas.....	104
5.9.	Impacto y aceptación de las intervenciones farmacéuticas realizadas.....	105

5.10.	Descripción de las variables.....	107
5.10.1.	Variables dependientes.....	107
5.10.2.	Variables independientes.....	113
5.11.	Consideraciones éticas.....	122
5.12.	Métodos y análisis estadístico.....	123
6.	RESULTADOS.....	125
6.1.	Características basales de los pacientes.....	127
6.2.	Pautas de tratamiento.....	133
6.3.	Distribución de pautas según el genotipo del virus de la hepatitis C.	135
6.4.	Distribución de pautas según el grado de fibrosis hepática.	136
6.5.	Efectividad del tratamiento.....	137
6.6.	Fracasos y pautas de rescate.....	142
6.7.	Interrupciones prematuras de tratamiento.....	144
6.8.	Seguridad de los fármacos antivirales de acción directa de segunda generación.....	146
6.9.	Evolución de las características basales de los pacientes. Diferencias entre los parámetros basales y post-tratamiento.....	152
6.10.	Influencia de las características basales en la respuesta. Análisis uni y multivariante.....	167
6.10.1.	Análisis univariante.	167
6.10.2.	Análisis multivariante.	178
6.11.	Clasificación de las intervenciones farmacéuticas realizadas.	181
6.11.1.	Intervenciones sobre la cantidad de medicamento.....	185
6.11.2.	Intervenciones sobre la estrategia farmacológica.....	186
6.11.3.	Intervenciones sobre la educación al paciente.....	187
6.11.4.	Otras.....	188
6.12.	Impacto de las intervenciones farmacéuticas realizadas.....	189
6.13.	Aceptación de las intervenciones farmacéuticas realizadas.....	191
7.	DISCUSIÓN.....	193
7.1.	Características de la población incluida en el estudio.....	195
7.2.	Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación.	198
7.2.1.	Análisis de la efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación según el esquema de tratamiento recibido.	198
7.2.2.	Análisis de la efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación según el genotipo viral.....	200

7.2.3. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación según la duración de la terapia antiviral.....	200
7.2.4. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación según el grado de fibrosis.....	201
7.2.5. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en diferentes subgrupos poblacionales.....	201
7.3. Fracasos y pautas de rescate.....	203
7.4. Interrupciones prematuras de tratamiento.	205
7.5. Seguridad de los fármacos antivirales de acción directa de segunda generación.....	206
7.6. Evolución de las características basales de los pacientes durante el tratamiento con antivirales de acción directa de segunda generación. Influencia del alcance de la respuesta viral sostenida en las características basales.....	208
7.7. Influencia de las características basales de los pacientes en el alcance de respuesta viral sostenida. Factores predictivos de respuesta y no respuesta a la terapia antiviral.....	211
7.7.1. Análisis univariante.	211
7.7.2. Análisis multivariante.	218
7.8. Impacto y aceptación de las intervenciones farmacéuticas realizadas durante el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes que reciben antivirales de acción directa.....	220
7.9. Limitaciones del estudio.	223
8. CONCLUSIONES.....	225
9. ANEXOS.....	229
9.1. Anexo I. Autorización para llevar a cabo la realización de la tesis doctoral.....	231
9.2. Anexo II. Hoja de recogida de datos. Inicio del tratamiento antiviral. Estudio basal.....	232
9.3. Anexo III. Hoja de recogida de datos. Datos recogidos durante el tratamiento antiviral.....	234
9.4. Anexo IV. Hoja de recogida de datos. Datos recogidos tras finalizar el tratamiento antiviral, semana 12 y 24 post-tratamiento.....	236
9.5. Anexo V. Hoja de recogida de datos. Intervenciones farmacéuticas realizadas.....	237
9.6. Anexo VI. Publicación original.....	238
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	239

A) ABREVIATURAS

AAD: antivirales de acción directa

AF: atención farmacéutica

ALT: alanina aminotransferasa

ARN: ácido ribonucleico

AST: aspartato aminotransferasa

BCRP: proteína de resistencia al cáncer de mama

BCV: boceprevir

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades 10.

CV: carga viral

CYP3A4: citocromo P450 3A4

DCV: daclatasvir

DE: desviación estándar

DSV: dasabuvir

ELV: elbasvir

FAL: fosfatasa alcalina

GGT: gamma-glutamyltransferasa

GLV: glecaprevir

gp-P: glicoproteína P

GZV: grazoprevir

HCC: hepatitis C crónica

IC95%: intervalo de confianza 95%

IMC: índice de masa corporal

INR: Ratio Internacional Normalizada

IQ: rango intercuartílico

LDV: ledipasvir

LSN: límite superior normal

OATP: polipéptido transportador de aniones orgánicos

OMV: ombitasvir

OR: *odds ratio*

PBV: pibrentasvir

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PEG: interferón- α pegilado

PRM: problemas relacionados con la medicación

PTV: paritaprevir

RAM: reacciones adversas a medicamentos

RBV: ribavirina

Rtv: ritonavir

RVR: respuesta viral rápida

RVS: respuesta viral sostenida

RVS12: respuesta viral sostenida en semana 12 post-tratamiento

RVS24: respuesta viral sostenida en semana 24 post-tratamiento

Sem: semana

SMV: simeprevir

SOF: sofosbuvir

TLV: telaprevir

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VLP: velpatasvir

VOX: voxilaprevir

B) ÍNDICE DE FIGURAS

- **INTRODUCCIÓN**

Figura 1. Modelo 3D del virus de la hepatitis C.....	53
Figura 2. Proteínas no estructurales del virus de la hepatitis C.....	54
Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la hepatitis por el virus de la hepatitis C con triple terapia con interferón pegilado (PEG-INF), ribavirina (RBV) y boceprevir (BCV).....	59
Figura 4. Mecanismo de acción de los nuevos antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C.....	61

- **RESULTADOS**

Figura 5. Distribución del grado de fibrosis hepática basal de los pacientes incluidos en el estudio.....	128
Figura 6. Distribución de la población a estudio según el genotipo viral.....	131
Figura 7. Fármacos concomitantes al tratamiento antiviral más frecuentemente prescritos, según el código ATC (nivel subgrupo terapéutico).....	132
Figura 8. Distribución de la duración de los esquemas de tratamiento antiviral prescritos.....	134
Figura 9. Combinaciones de antivirales prescritas, con o sin ribavirina y/o interferón pegilado.....	134
Figura 10. Porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento antiviral prematuramente, según el esquema de tratamiento recibido.....	144
Figura 11. Evolución del nivel de leucocitos, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	152
Figura 12. Evolución del nivel de hemoglobina, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	153
Figura 13. Evolución del nivel de plaquetas, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	153
Figura 14. Evolución del tiempo de protrombina, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	154
Figura 15. Evolución del INR, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	154
Figura 16. Evolución del nivel de glucosa en sangre, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	155
Figura 17. Evolución del nivel de creatinina sérica, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	155

Figura 18. Evolución del nivel de albúmina, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	156
Figura 19. Evolución del nivel de colesterol total, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	156
Figura 20. Evolución del nivel de ferritina, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	157
Figura 21. Evolución del nivel de hierro, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	157
Figura 22. Evolución del nivel de AST, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	158
Figura 23. Evolución del nivel de ALT, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	158
Figura 24. Evolución del nivel de GGT, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	159
Figura 25. Evolución del nivel de FAL, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	159
Figura 26. Evolución del nivel de bilirrubina total, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización.....	160
Figura 27. Datos de rigidez hepática pre-tratamiento y en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento.....	164
Figura 28. Intervenciones farmacéuticas realizadas, clasificadas según la metodología Dáder.....	184
Figura 29. Intervenciones farmacéuticas realizadas.....	189

C) ÍNDICE DE TABLAS

- **INTRODUCCIÓN**

Tabla 1. Factores que influyen en la progresión del proceso fibrótico.....	56
--	----

- **METODOLOGÍA**

Tabla 2. Tipo de intervenciones farmacéuticas clasificadas según la metodología Dáder.....	104
--	-----

Tabla 3. Métodos de evaluación de la adherencia farmacoterapéutica.....	121
---	-----

- **RESULTADOS**

Tabla 4. Características demográficas, antropométricas y epidemiológicas basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	127
--	-----

Tabla 5. Características histológicas basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	129
---	-----

Tabla 6. Datos analíticos basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	130
---	-----

Tabla 7. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio relacionadas con el virus de la hepatitis C.....	130
--	-----

Tabla 8. Datos farmacoterapéuticos basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	132
--	-----

Tabla 9. Esquemas de tratamiento prescritos y duración.....	133
---	-----

Tabla 10. Esquemas farmacoterapéuticos prescritos según el genotipo viral.....	135
--	-----

Tabla 11. Esquemas farmacoterapéuticos prescritos según el grado de fibrosis hepática.....	136
--	-----

Tabla 12. Tasa de respuesta viral sostenida alcanzada según el esquema de tratamiento recibido.....	137
---	-----

Tabla 13. Tasa de respuesta viral sostenida alcanzada según el genotipo viral.....	138
--	-----

Tabla 14. Tasa de respuesta viral sostenida alcanzada atendiendo a la duración del tratamiento antiviral recibido.....	138
--	-----

Tabla 15. Tasa de respuesta viral sostenida alcanzada según el grado de fibrosis hepática.....	139
--	-----

Tabla 16. Diferencias entre el valor de FibroScan® de los pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida y los que no.....	139
--	-----

Tabla 17. Datos sociodemográficos, farmacoterapéuticos, histológicos y relacionados con el virus de la hepatitis C de los pacientes (numerados del 1 al 17) que fracasaron al tratamiento antiviral.....	143
--	-----

Tabla 18. Características farmacoterapéuticas, virológicas e histológicas y respuesta al tratamiento antiviral de los pacientes (numerados del 1 al 11) que suspendieron la terapia prematuramente.....	145
---	-----

Tabla 19. Reacciones adversas observadas con frecuencia > 1%, independientemente del esquema de tratamiento recibido.....	146
Tabla 20. Reacciones adversas observadas con frecuencia < 1%, independientemente del esquema de tratamiento recibido.....	147
Tabla 21. Reacciones adversas más frecuentes notificadas atendiendo al esquema farmacoterapéutico.....	148
Tabla 22. Reacciones adversas que derivaron en la suspensión precoz del tratamiento antiviral.....	149
Tabla 23. Características de los pacientes fallecidos en la cohorte de estudio.....	150
Tabla 24. Diferencias entre los parámetros hematológicos y de coagulación basales y en la semana 12 post-tratamiento.....	161
Tabla 25. Diferencias entre los parámetros hematológicos y de coagulación basales y en la semana 24 post-tratamiento.....	161
Tabla 26. Diferencias entre los parámetros bioquímicos basales y en la semana 12 post-tratamiento.....	162
Tabla 27. Diferencias entre los parámetros bioquímicos basales y en la semana 24 post-tratamiento.....	162
Tabla 28. Diferencias entre el perfil hepático basal y en la semana 12 post-tratamiento.....	163
Tabla 29. Diferencias entre el perfil hepático basal y en la semana 24 post-tratamiento.....	163
Tabla 30. Datos de rigidez hepática pre-tratamiento y en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento.....	164
Tabla 31. Evolución de la histología hepática según el grado de rigidez hepática: datos pre y post-tratamiento antiviral.....	165
Tabla 32. Análisis univariante de las variables cualitativas sociodemográficas y epidemiológicas basales en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa.....	167
Tabla 33. Análisis univariante de las variables histológicas y relacionadas con la hepatopatía basales en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa.....	168
Tabla 34. Análisis univariante de las variables cualitativas relacionadas con el virus de la hepatitis C.....	169
Tabla 35. Análisis univariante de las variables cualitativas relacionadas el tratamiento antiviral.....	170
Tabla 36. Análisis univariante de las variables cuantitativas en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa.....	171

Tabla 37. Análisis univariante de las variables cualitativas sociodemográficas y epidemiológicas basales en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa en esquemas libres de interferón.....	173
Tabla 38. Análisis univariante de las variables histológicas y relacionadas con la hepatopatía basales en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa en esquemas libres de interferón.....	174
Tabla 39. Análisis univariante de las variables farmacoterapéuticas en la respuesta al tratamiento con los antivirales de acción directa utilizados en esquemas libres de interferón.....	175
Tabla 40. Análisis univariante de las variables cuantitativas en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa en esquemas libres de interferón.....	176
Tabla 41. Tabla de clasificación del modelo de regresión logística.....	178
Tabla 42. Variables incluidas en el modelo de regresión logística final.....	179
Tabla 43. Variables incluidas en el modelo de regresión logística final en la población que recibió esquemas farmacoterapéuticos libres de interferón.....	180
Tabla 44. Actuaciones de Atención Farmacéutica realizadas en las distintas etapas del tratamiento antiviral en todos los pacientes.....	181
Tabla 45. Intervenciones farmacoterapéuticas realizadas atendiendo al esquema farmacoterapéutico.....	183
Tabla 46. Intervenciones farmacéuticas realizadas durante el periodo de estudio.....	184
Tabla 47. Clasificación de las intervenciones farmacéuticas, atendiendo al código de impacto.....	189
Tabla 48. Impacto de las intervenciones farmacéuticas realizadas clasificadas según el grado de significación.....	190
Tabla 49. Aceptación de las intervenciones farmacéuticas, por parte de los médicos prescriptores/responsables de los sujetos incluidos en el estudio y de los pacientes.....	191

D)RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C crónica constituye un problema a nivel mundial, pues presenta una importante morbimortalidad hepática y extrahepática. La terapia antiviral frente al virus de la hepatitis C persigue como resultado final curar la infección, para prevenir las complicaciones hepáticas y extrahepáticas relacionadas con la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar la transmisión del virus mencionado, siendo el objetivo del tratamiento alcanzar la respuesta viral sostenida.

Los esquemas farmacoterapéuticos que incorporan los nuevos antivirales de acción directa han supuesto una auténtica revolución en el manejo de la hepatitis C crónica, desbancando a los regímenes basados en interferón, ribavirina y su combinación con boceprevir o telaprevir. Las combinaciones de los distintos antivirales de acción directa han permitido alcanzar tasas de RVS muy elevadas (superiores al 90%) con pocos efectos adversos (y en su mayoría leves) asociados. Además, el hecho que sean tratamientos de administración oral, junto con una duración limitada (que en los casos más desfavorables se prolonga como mucho hasta 24 semanas), favorecen la adherencia farmacoterapéutica, y, por lo tanto, también el alcance del objetivo farmacoterapéutico.

En relación con lo anteriormente expuesto, es relevante comentar que el farmacéutico cuenta con la oportunidad de desempeñar un papel fundamental en el éxito de las terapias antivirales frente al virus de la hepatitis C. Esto es debido, fundamentalmente, a que el seguimiento farmacoterapéutico estrecho de los pacientes en tratamiento con antivirales de acción directa permite detectar y solventar precozmente tanto la ineficacia de tratamientos, interacciones y/o efectos adversos, como el incumplimiento de la terapia; siendo todos ellos factores que pueden tener un impacto negativo en el alcance de la respuesta viral sostenida.

OBJETIVO

Estudiar un grupo de pacientes con hepatitis C crónica, atendidos en un mismo centro bajo criterios uniformes, tratados con regímenes que incluyen antivirales de acción directa de segunda generación (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, dasabuvir, ombitasvir, y/o paritaprevir), con el fin de establecer la efectividad y seguridad de los mismos, analizar los factores que pueden influir en la respuesta a la terapia y conocer el papel desempeñado por el farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo, desarrollado entre el 1 de agosto de 2.014 y el 28 de febrero de 2.018 en la consulta de “Atención Farmacéutica al paciente con Patologías Víricas” del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico de Valladolid. Se han incluido en el trabajo todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de hepatitis C crónica que iniciaron tratamiento con esquemas que incorporasen antivirales de acción directa (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, dasabuvir, ombitasvir, y/o paritaprevir) entre el 1 de agosto de 2.014 y el 28 de febrero de 2.017 en el hospital anteriormente mencionado.

Para establecer la efectividad del tratamiento antiviral se ha analizado la tasa de respuesta viral sostenida y se han estudiado las reacciones adversas detectadas durante la terapia antiviral, así como las complicaciones acontecidas tras su finalización.

Con el propósito de conocer la influencia del tratamiento con antivirales de acción directa en las variables bioquímicas, hematológicas e histológicas se han comprado los parámetros basales frente a los de la semana 12 y/o 24 post-tratamiento.

Por otro lado, y con el fin de determinar las variables predictivas de respuesta y de no respuesta, se ha realizado un análisis de regresión logística univariante de las variables basales demográficas y epidemiológicas, de aquellas dependientes del virus, de las bioquímicas y hematológicas, de las histológicas y de las dependientes del tratamiento. Adicionalmente, se ha realizado un análisis de regresión logística multivariante con las variables que resultaron estadísticamente significativas en el resultado univariante.

Finalmente, para evaluar el papel del farmacéutico en el seguimiento de los pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica en tratamiento con antivirales de acción directa, se han recogido las intervenciones farmacéuticas que se han realizado desde la prescripción de la terapia antiviral hasta el alcance de respuesta viral sostenida, y posteriormente se han categorizado, siguiendo la clasificación propuesta por el “Grupo de Atención Farmacéutica de Granada”. Además, se ha establecido su impacto, atendiendo al código de impacto y al grado de significación y se ha evaluado el grado de aceptación (por parte de los clínicos y de los pacientes) de las actuaciones realizadas.

RESULTADOS

Se incluyeron 343 pacientes en el estudio, cuya edad media fue 53,7 años (desviación estándar: $\pm 10,8$ años). La mayoría presentaban un grado de fibrosis F4 (43%), genotipo del virus de la hepatitis C 1b (36,3%) y eran *naïve* a terapias antivirales (73,7%).

Se han evaluado un total de 350 pautas de tratamiento diferentes. El esquema que combina sofosbuvir/ledipasvir \pm ribavirina se prescribió con mayor frecuencia (53,7%) y los tratamientos se han prolongado durante 12 semanas en el 73,1% de los casos.

En el análisis por intención de tratar la tasa de respuesta viral sostenido ha sido del 94% (IC95% 91%-96%). La tasa de respuesta viral sostenida ha sido igual o superior al 80% con todos los regímenes farmacoterapéuticos; no ha sido posible establecer diferencias entre la tasa de respuesta viral sostenida y el esquema de tratamiento recibido, debido al bajo porcentaje de fracasos. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a alcanzar el objetivo terapéutico entre las diferentes duraciones de tratamiento. Atendiendo al genotipo viral, la tasa de RVS ha sido superior al 90% en todos los casos. Por el contrario, el porcentaje de pacientes que no alcanzaron RVS fue superior en los pacientes F4 (7,5%), siendo significativamente mayor el valor de FibroScan® en aquellos que no lograron negativizar la carga viral en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento ($p = 0,004$). La tasa de respuesta viral sostenida alcanzada en el grupo de pacientes que recibieron terapias con antivirales de acción directa en esquemas libres de interferón fue ligeramente superior a la de la población global del estudio (94,6%, IC95%: 91,6% - 96,6%). En el subgrupo de pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y/o el virus de la hepatitis B (o con infección resuelta por el virus de la hepatitis B), consiguieron respuesta viral sostenida el 95% (IC95%: 88,9% - 97,9%) y el 93,5% (IC95%: 88,2% - 96,6%), respectivamente. Además, los antivirales de acción directa de segunda generación han demostrado ser fármacos seguros cuando se utilizan en la práctica clínica habitual. El 91,9% de las reacciones adversas notificadas fueron de grado 1, siendo fatiga, aumento del colesterol total basal, cefalea, anemia y náuseas, las más frecuentes y comunes a todos los esquemas de tratamiento. El porcentaje de interrupciones prematuras de tratamiento por reacciones adversas fue muy bajo (1,4%) y el tratamiento con antivirales de acción directa no fue la causa de ninguno de los éxitos acontecidos durante el estudio.

Por otro lado, se ha observado que el tratamiento con antivirales de acción directa ha influido positivamente en la normalización de diferentes parámetros analíticos, durante el tratamiento y en las semanas 12 y 24 tras finalizar la terapia antiviral. El recuento leucocitario y de plaquetas en las semanas 12 y 24 post-tratamiento han sido superiores al basal ($p < 0,001$),

mientras que el nivel de hemoglobina se ha comportado inversamente, siendo menor tras la terapia ($p = 0,007$ y $p = 0,003$ en las semanas 12 y 24 post-tratamiento respectivamente). También se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los niveles basales y post-tratamiento de creatinina ($p < 0,001$ en la semana 12 post-tratamiento, $p = 0,028$ en la semana 24 post-tratamiento), de albúmina ($p < 0,001$) y de colesterol total ($p < 0,001$), todos ellos más elevados al finalizar el tratamiento. Además, han sido significativamente menores en las semanas 12 y 24 post-tratamiento tanto la ferritina ($p < 0,001$ y $p = 0,003$ en las semanas 12 y 24 post-tratamiento) como el hierro sérico ($p < 0,001$). Finalmente, el tratamiento antiviral inducido la mejora del perfil hepático significativamente: aspartato aminotransferasa ($p < 0,001$), alanina aminotransferasa ($p < 0,001$), gamma-glutamilttransferasa ($p < 0,001$), fosfatasa alcalina ($p < 0,001$) y bilirrubina total ($p < 0,001$). Atendiendo a la histología hepática, se ha detectado que el tratamiento con antivirales de acción directa de segunda generación reduce significativamente el grado de fibrosis hepática, medido por FibroScan® ($p < 0,001$), e induce la desaparición de las complicaciones relacionadas con la hepatopatía ($p < 0,001$).

Al analizar los factores predictivos de respuesta viral sostenida, un mayor nivel basal de plaquetas ($p = 0,005$), de albúmina ($p = 0,017$) y de colesterol total ($p = 0,019$) se han postulado como factores predictivos de respuesta viral sostenida. Como factores predictivos de no respuesta se han identificado: índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² ($p = 0,002$), así como un mayor IMC (analizado cuantitativamente: $p = 0,035$), presencia de diabetes ($p = 0,016$) y de complicaciones relacionadas con la hepatopatía ($p = 0,004$), mayor grado de fibrosis hepática medido por FibroScan® ($p = 0,004$), recibir tratamiento con simeprevir ($p = 0,016$) o interferón pegilado ($p = 0,044$), y niveles basales más elevados de glucosa ($p = 0,006$), aspartato aminotransferasa ($p = 0,011$), gamma-glutamilttransferasa ($p = 0,045$) y fosfatasa alcalina ($p = 0,026$). De todas estas variables, se han posicionado como factores predictivos independientes de no respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa la presencia de diabetes mellitus, de gastropatía por hipertensión portal, recibir tratamiento con simeprevir y el aumento de fosfatasa alcalina.

Por último, en este estudio ha quedado patente el papel destacado que desempeña el farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes que reciben AAD. Se han realizado 1.185 consultas de Atención Farmacéutica y 184 intervenciones farmacéuticas, considerándose apropiadas el 96,7%. Las más frecuentes han sido las orientadas a la detección y manejo de interacciones farmacológicas (23,4%), seguidas de las de posología (22,3%). Las intervenciones de adherencia y toxicidad han supuesto el 10,3% y el 7,6%, respectivamente.

Estas actuaciones farmacéuticas han sido aceptadas tanto por los médicos responsables como por los pacientes en un porcentaje muy alto (91% y 100% respectivamente).

CONCLUSIONES

Los antivirales de acción directa han demostrado ser fármacos efectivos en la práctica clínica habitual: el porcentaje de pacientes que han alcanzado respuesta viral sostenida ha sido elevado y las reacciones adversas que se han notificado con mayor frecuencia han sido de carácter leve. Además, ha quedado patente que el tratamiento con antivirales de acción directa tiene un efecto beneficioso, mejorando distintos parámetros bioquímicos e histológicos.

En este trabajo, se han establecido como factores predictivos de respuesta un mayor nivel basal de plaquetas, de albúmina y de colesterol total. Como factores predictivos de no respuesta se han identificado la presencia de diabetes y de complicaciones relacionadas con la hepatopatía, un mayor índice de masa corporal, un mayor grado de fibrosis hepática, recibir tratamiento con simeprevir o interferón pegilado, y niveles basales más elevados de glucosa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamilttransferasa y fosfatasa alcalina. La presencia de diabetes mellitus, de gastropatía por hipertensión portal, recibir tratamiento con simeprevir y el aumento de fosfatasa alcalina se han postulado como factores predictivos independientes de no respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa.

Finalmente, se ha observado que el papel desempeñado por el farmacéutico ha tenido un impacto positivo en lo que a garantizar la efectividad de los fármacos se refiere, habiendo intervenido principalmente en la detección y manejo de interacciones farmacológicas y en la adecuación de la posología, así como en el refuerzo de la adherencia; siendo todas estas intervenciones aceptadas por los clínicos y pacientes en un porcentaje muy elevado.

E) ABSTRACT

INTRODUCTION

Hepatitis C virus infection is a worldwide problem, due to its hepatic and extrahepatic morbidity and mortality. The goal of antiviral therapy against hepatitis C virus infection is to cure the infection in order to prevent hepatic and extrahepatic complications related to the disease, improve quality of life, and avoid the transmission of this virus. The objective of the treatment is to achieve sustained virologic response.

The pharmacotherapeutic regimens with the new direct-acting antivirals have represented a revolution in the management of chronic hepatitis C, displacing the regimens based on interferon, ribavirin and their combination with boceprevir or telaprevir. The different combinations of these drugs make it possible to reach sustained virologic response rates higher than 90%, with few and mild related adverse drug reactions. Furthermore, the limited duration of these treatments and its oral administration, facilitate pharmacotherapeutic adherence, and, therefore, the achievement of the pharmacotherapeutic objective.

It is important to note that the pharmacist can play an important role in the success of antiviral therapies against the hepatitis C virus. This is mainly due to the close pharmacotherapeutic follow-up of patients undergoing treatment with direct-acting antivirals, which makes it possible to detect and solve early the ineffectiveness of treatments, interactions and/or adverse drug reactions, as well as treatment non-adherence; being all of them factors that can have a negative impact on the scope of the sustained virologic response.

OBJECTIVE

To establish the effectiveness and safety of second-generation direct acting antivirals (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, dasabuvir, ombitasvir, y/o paritaprevir) in routine clinical practice, as well as to determine the factors that could influence the success or failure of antiviral therapy. The role played by the pharmacist in the pharmacotherapeutic follow-up has also been studied.

MATERIAL AND METHODS

A single-centre, observational, retrospective study was carried out. Patients aged 18 years or older diagnosed with chronic hepatitis C, who began treatment in the Clinical University Hospital of Valladolid (in the "Pharmaceutical Care Consultation for patients with Viral Diseases" of the Pharmacy Service of said centre) with regimens that incorporated direct acting antivirals

(sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir, dasabuvir, ombitasvir, and/or paritaprevir) between August 1st 2014 and February 28th 2017, were included.

To establish the effectiveness of the antiviral treatment, the sustained virologic response rate and the adverse drug reactions detected during antiviral therapy have been analysed, as well as the complications that occurred after the treatment completion.

In order to know the influence of the treatment with direct-acting antivirals on the biochemical, haematological and histological variables, the baseline parameters were compared to those at week 12 and/or 24 post-treatments. Secondly, to determine the predictive variables of response and non-response, a univariate logistic regression analysis of the baseline variables has been performed. In addition, a multivariate logistic regression analysis with the variables that were statistically significant in the univariate result was also performed.

Finally, to evaluate the role of the pharmacist in the follow-up of the patients diagnosed with chronic hepatitis C undergoing treatment with direct-acting antivirals, the pharmaceutical interventions carried out have been collected and categorised (following the classification proposed by the “Granada Pharmaceutical Care Group”). In addition, its impact has been established, taking into account the impact code and the degree of significance. Furthermore, the degree of acceptance (by clinicians and patients) of the interventions carried out has been evaluated.

RESULTS

A total of 343 patients were included in the study. Mean age of the patients who received antiviral therapy was 53.7 years old (standard deviation: \pm 10.8 years old). Most patients were cirrhotic (43%), presented 1b hepatitis C virus genotype (36.3%) and were *naïve* to antiviral treatment against this virus (73.7%). 350 different treatment regimens were evaluated. The regimen combining sofosbuvir/ledipasvir \pm ribavirin was prescribed the most frequently (53.7%) and the treatment duration was 12 weeks in 73.1% of cases.

Sustained virologic response rate was 94% (95%CI: 91%-96%) in the intention-to-treat analysis. It has not been possible to establish differences between the sustained viral response rate and the treatment scheme received, due to the low percentage of treatment failures: the sustained viral response rate has been equal to or greater than 80% with all pharmacotherapeutic regimens. No statistically significant differences were found in terms of reaching the therapeutic goal between the different durations of the treatment. Considering the viral genotype, the sustained virologic response rate has been higher than 90% in all cases. On

the contrary, the percentage of patients who did not achieve sustained virologic response was higher in F4 patients (7.5%), with the FibroScan® value being significantly higher in patients who did not reach de pharmacotherapeutic objective ($p = 0.004$). The sustained virologic response rate achieved in the group of patients who received direct-acting antiviral therapies in interferon-free regimens was slightly higher than that of the overall study population (94.6%, 95%CI: 91.6%-96.6%). In the subgroup of patients co-infected with human immunodeficiency virus and/or hepatitis B virus (or with resolved infection by hepatitis B virus), the 95% (CI95%: 88.9%-97.9%) and the 93.5% (95CI%: 88.2%–96.6%) achieved sustained virologic response respectively.

Secondly, direct-acting antivirals have proven to be safe drugs when used in routine clinical practice. The 92.1% of the reported adverse drugs reactions were grade 1, being fatigue, increased baseline total cholesterol, headache, anaemia, and nausea the most frequent and common reactions to all treatment regimens. The percentage of premature treatment interruptions due to adverse reactions was very low (1.4%) and treatment with direct-acting antivirals was not the cause of any of the deaths that occurred during the study.

Thirdly, it has been observed that treatment with direct-acting antivirals has had a positive influence on the normalization of different parameters, during treatment and at weeks 12 and 24 after completing antiviral therapy. The leukocyte and platelet count at weeks 12 and 24 post-treatment have been higher than baseline ($p < 0.001$), while the haemoglobin was lower after antiviral therapy ($p = 0.007$ and $p = 0.003$ in weeks 12 and 24 post-treatment, respectively). Statistically significant differences have also been found between baseline and post-treatment levels of creatinine ($p < 0.001$ at week 12 post-treatment, $p = 0.028$ at week 24 post-treatment), albumin ($p < 0.001$) and total cholesterol ($p < 0.001$), all of them higher at the end of the treatment. In addition, both ferritin ($p < 0.001$ and $p = 0.003$ at weeks 12 and 24 post-treatment) and serum iron ($p < 0.001$) were significantly lower at weeks 12 and 24 post-treatment. The antiviral treatment induced the improvement of the liver panel significantly: aspartate aminotransferase ($p < 0.001$), alanine aminotransferase ($p < 0.001$), gamma-glutamyltransferase ($p < 0.001$), alkaline phosphatase ($p < 0.001$) and total bilirubin ($p < 0.001$). It has also been detected that treatment with second-generation direct-acting antivirals significantly reduces the degree of liver fibrosis, measured by FibroScan® ($p < 0.001$), and induces the disappearance of complications related to liver disease ($p < 0.001$).

The univariate analysis identified a higher baseline of platelets ($p = 0.005$), albumin ($p = 0.017$) and total cholesterol as predictive factors of sustained virologic response ($p = 0.019$).

Presence of diabetes ($p = 0.016$) body mass index ≥ 30 kg/m² ($p = 0.002$) and higher body mass index ($p = 0.035$), complications related to liver disease ($p = 0.004$), higher degree of liver fibrosis measured by FibroScan® ($p = 0.004$), receiving treatment with simeprevir ($p = 0.016$) or pegylated interferon ($p = 0.044$), and higher baseline glucose levels ($p = 0.006$), aspartate aminotransferase ($p = 0.011$), gamma-glutamyltransferase ($p = 0.045$) and alkaline phosphatase ($p = 0.026$). The multivariate analysis detected the following independent factors of non-response: presence of diabetes mellitus, portal hypertensive gastropathy, receiving treatment with simeprevir and increased alkaline phosphatase.

Finally, in this study, the role played by the pharmacist in the pharmacotherapeutic follow-up of patients receiving direct acting antivirals has been established. A total of 1,185 Pharmaceutical Care consultations and 184 pharmaceutical interventions have been carried out, 96.7% of them being considered appropriate. The most frequent interventions have been those aimed at detecting and managing drug interactions (23.4%), and at adapting the posology (22.3%). Adherence and toxicity interventions accounted for 10.3% and 7.6%, respectively. The pharmaceutical interventions have been accepted by both physicians and patients in a very high percentage (91% and 100% respectively).

CONCLUSIONS

Direct-acting antivirals have been shown to be effective drugs in routine clinical practice: the percentage of patients who have achieved sustained virologic response has been high and the most frequently reported adverse drugs reactions have been mostly mild. Furthermore, it has been demonstrated that treatment with direct-acting antivirals has a beneficial effect on different biochemical and histological parameters.

In this work, a higher basal level of platelets, albumin and total cholesterol have been established as predictors of sustained virologic response. The presence of diabetes and complications related to liver disease, a higher body mass index (≥ 30 kg/m²), a higher degree of liver fibrosis, receiving treatment with simeprevir or pegylated interferon, and higher baseline level of glucose, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase have been detected as factors of non-response. The presence of diabetes mellitus, portal hypertensive gastropathy, receiving treatment with simeprevir, and increased alkaline phosphatase have been identified as independent predictors of non-response to direct acting antiviral treatment.

Finally, it has been observed that the role played by the pharmacist has had a positive impact in terms of guaranteeing the effectiveness of direct acting antivirals, having intervened mainly in the detection and management of drug interactions, in the adaptation of the posology and in the reinforcement of adherence. The pharmaceutical care interventions have been accepted by clinicians and patients in a high percentage.

F) MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

1. INTRODUCCIÓN

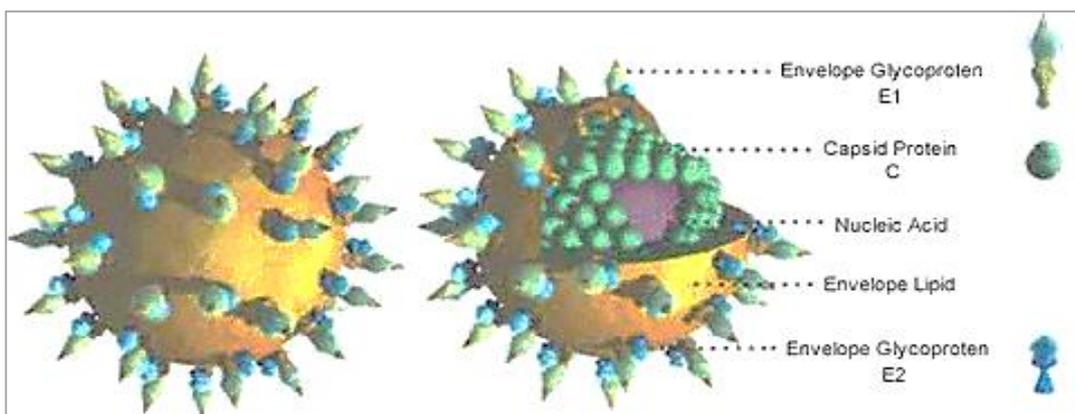
1.1. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C. EPIDEMIOLOGÍA

La infección producida por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema mundial. Se estima que 115 millones de personas presentan anticuerpos frente al VHC (1) y que 75 millones tienen infección crónica por este virus, según los últimos datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (2). En Europa, son aproximadamente 13 millones de personas los que presentan anticuerpos frente al VHC, y son casi 10 millones de personas los que tienen infección crónica (1,3). Concretamente en España, los resultados de la “Encuesta Nacional de Seroprevalencia de la hepatitis C en la población española”, estiman que el 0,69% [intervalo de confianza del 95% (IC95%): 0,5% – 0,87%] de la población analizada presenta anticuerpos positivos frente al VHC y que el 0,17% [IC95%: 0,08% – 0,28%] presenta infección activa (viremia positiva) (4).

La hepatitis C, tanto en su forma aguda como crónica, es producida por el VHC, que pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus* (5). Este agente infeccioso es un pequeño virus de ácido ribonucleico (ARN) de polaridad positiva de 9.600 nucleótidos, monocatenario y lineal. Presenta tropismo por las células hepáticas, así como por células dendríticas y linfocitos T y B. Mediante endocitosis el VHC entra en el hepatocito y en el citosol libera el ARN, que al traducirse da lugar a un solo polipéptido de aproximadamente 3.000 aminoácidos cuya escisión origina 10 proteínas virales (6):

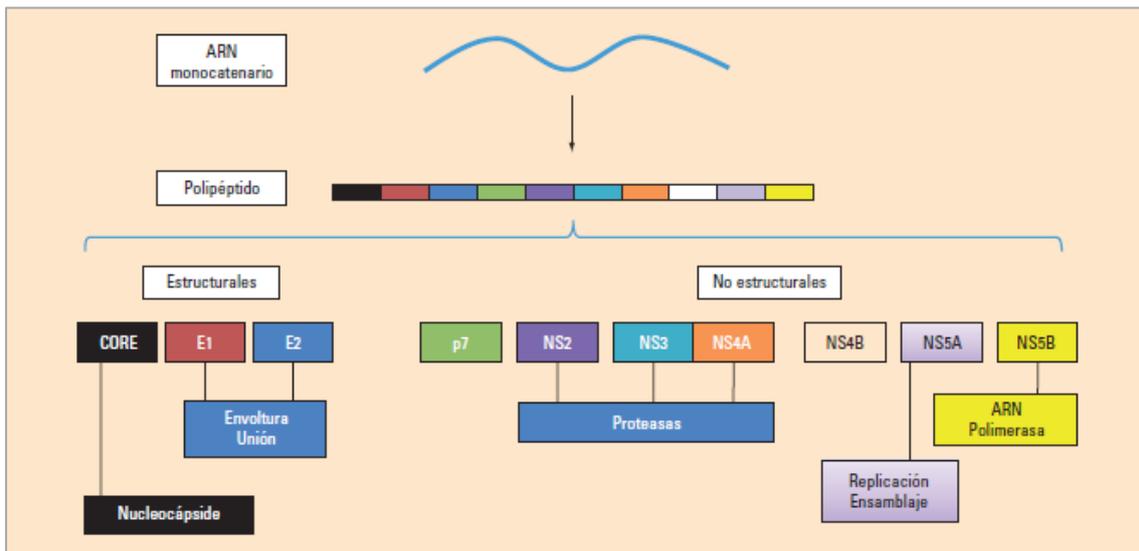
- estructurales (Figura 1):
 - E1 y E2: presentes en la envoltura lipoproteica. Intervienen en la unión y entrada del VHC al hepatocito. Presentan regiones hipervariables. Esto es aprovechado por el virus para burlar la respuesta inmune.
 - Core: forma la cápside viral y tiene un papel importante en el ensamblaje del virus y en la regulación de la traducción del ARN.

Figura 1. Modelo 3D del virus de la hepatitis C (7).



- no estructurales (Figura 2):
 - NS2: autoproteasa que rompe el polipéptido a nivel de la unión NS2/NS3.
 - NS3: principal proteasa VHC.
 - NS4A: cofactor de NS3, indispensable para que la proteasa ejerza su actividad catalítica. El complejo NS3/NS4A rompe los enlaces que unen las proteínas no estructurales entre sí dentro del polipéptido.
 - NS4B: elemento clave en la formación del complejo de replicación membranoso perinuclear.
 - NS5A: fosfoproteína que interviene en la replicación, ensamblaje y liberación del VHC.
 - NS5B: ARN polimerasa. Debido a la ausencia de un sistema de chequeo que asegure la ausencia de errores en el nuevo ARN viral, dota al VHC de un mecanismo para evadir la respuesta inmune.

Figura 2. Proteínas no estructurales del virus de la hepatitis C.



El VHC tiende a circular en títulos relativamente bajos, 10³ a 10⁷ viriones/ml pero tiene una tasa de replicación muy alta, de 1.012 viriones por día, siendo su semivida de 2,7 horas (8–10). Se conocen 7 genotipos del VHC, y al menos 67 subtipos, cuyas secuencias difieren entre sí en alrededor de un 30% y 20%, respectivamente (8–10). El genotipo 1a es más frecuente en Estados Unidos, mientras que el 1b lo es en Europa. Los genotipos 3 (más habitual en usuarios de drogas por vía parenteral) y 4 (es la variante más habitual en Oriente Medio y África, más concretamente en Egipto) son los siguientes más prevalentes, siendo el genotipo 2 el menos frecuente (aparece en agrupaciones de casos en la región mediterránea). Los genotipos 5 y 6

son poco abundantes en Europa; el 5 es típico del Sur de África y el 6 es el más extendido en el Sureste Asiático. El genotipo 7 se ha identificado en pacientes canadienses y belgas (11,12). El genotipo del VHC es un factor muy influyente en la respuesta al tratamiento, pues determina qué fármacos utilizar y durante cuánto tiempo, aunque no condiciona la evolución de la hepatitis C crónica (HCC).

La vía parenteral es la forma más habitual de transmisión del VHC. La exposición a hemoderivados infectados con el virus, técnicas médicas o quirúrgicas poco seguras y el consumo de drogas por vía parenteral han sido los principales medios de transmisión del VHC hasta 1990. Los nuevos casos que se detectan actualmente son en su mayoría en población que consume drogas por vía intravenosa, debido fundamentalmente al uso compartido de dispositivos de inyección, al alojamiento poco estable, a los antecedentes de encarcelamiento y al consumo frecuente de cocaína. Conductas invasivas, como los tatuajes o la acupuntura son también vías de transmisión del VHC. Otras formas de transmisión, de muy bajo riesgo, son la vía intranasal de administración de drogas, la sexual y la perinatal. Se ha detectado un incremento de transmisión del VHC en los países occidentales en homosexuales (13).

El VHC es responsable del 10% de los casos de hepatitis aguda. Esta patología no suele ser grave y sólo un 15% de los pacientes presenta síntomas inespecíficos, como astenia, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, dolores articulares y orina oscura; el signo más específico del proceso, desarrollado por la mayoría de los pacientes, es la ictericia. El VHC en esta fase puede eliminarse espontáneamente. Algunos factores que contribuyen a este proceso son: presencia del haplotipo IL28B CC, pacientes con respuesta potente de CD4+ o niveles bajos de la proteína inducible por interferón (14). La progresión a HCC, se produce en un 75% de los casos. Esta patología se define como la persistencia del ARN-VHC que se prolonga más de 6 meses desde la exposición al virus. El genotipo de la IL28B es el principal responsable de este proceso: se asocia a una hepatitis crónica en grado variable, que muestra distintos porcentajes de progresión a cirrosis (entre el 10% y el 20% de los pacientes desarrollaran cirrosis cuando han transcurrido unos 20-30 años de enfermedad), insuficiencia hepática y hepatocarcinoma en el transcurso de los años. Existen distintos factores capaces de acelerar el proceso fibrótico (Tabla 1) y de reducir tasa de respuesta a los tratamientos basados en interferón- α -2a/2b (14,15). De manera excepcional puede producirse una resolución espontánea de la infección en el estadio crónico (11).

Tabla 1. Factores que influyen en la progresión del proceso fibrótico (14).

Factores del virus	
Genotipo 3	Mayor esteatosis hepatocitaria e hipocolesterolemia.
Coinfección virus de la inmunodeficiencia humana	Mayor tasa de progresión de la fibrosis.
Coinfección virus de la hepatitis B	Mayor tasa de progresión de la fibrosis.
Factores ambientales	
Alcohol	Acelera la progresión de la hepatopatía.
Tabaco	Mayor tasa de progresión de la fibrosis.
Consumo de café	Mejora el curso evolutivo de la hepatitis C.
Vitamina D	Mejora la respuesta al tratamiento basado en el interferón.
Factores del huésped	
Edad y sexo	Sexo femenino y edad joven se asocian a menor tasa de progresión de la fibrosis.
IL28CC	Peor curso clínico de la enfermedad, pero no mayor progresión de la fibrosis.
Sobrecarga de hierro e hiperferritinemia	Mayor tasa de progresión de la fibrosis.
Esteatosis y resistencia a la insulina	Mayor tasa de progresión de la fibrosis y reducción de la respuesta virológica al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.
Actividad necroinflamatoria	Mayor tasa de progresión de la fibrosis.

1.2. TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

1.2.1. GENERALIDADES

La terapia antiviral en pacientes con HCC tiene como resultado final curar la infección, con objeto de prevenir las complicaciones hepáticas y extrahepáticas relacionadas con la enfermedad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar la transmisión del VHC (5).

El objetivo del tratamiento es alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS): transcurridas 12 o 24 semanas tras haber finalizado la terapia antiviral el ARN del VHC debe permanecer indetectable. El 99% de los pacientes que alcanzan una RVS resuelven la infección (12). En el caso de los pacientes sin cirrosis, la curación de la infección se asocia a la resolución de la hepatopatía, siendo excepcional la progresión de la enfermedad en ausencia de otros cofactores etiológicos. Por otro lado, la RVS en los pacientes con cirrosis se relaciona con un menor riesgo de complicaciones con peligro para la vida (descompensaciones y hepatocarcinoma) (14). Todos los pacientes infectados con VHC, *naïve* o pretratados, con cirrosis compensada o descompensada son candidatos a ser tratados. Sin embargo, es prioritario tratar a aquellos pacientes con un grado significativo de fibrosis (F3) o cirrosis (F4), especialmente que estén en lista de espera de trasplante, con recurrencia post-trasplante o con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes. Los únicos enfermos que no se tratarán serán aquellos que tengan una esperanza de vida limitada, aquellos en los que los tratamientos estén contraindicados o aquellos que se nieguen voluntariamente a recibir tratamiento (11).

1.2.2. BITERAPIA CON INTERFERON- α -2a/2b Y RIBAVIRINA

Con anterioridad a 2011 el tratamiento aprobado para la HCC consistía, en exclusiva, en la administración de interferón- α o en la biterapia con interferón y ribavirina (RBV).

El interferón- α es un fármaco inmunomodulador. Ejerce su acción uniéndose a su receptor de la membrana citoplasmática de las células hepáticas y del sistema inmunitario, activando una cascada de señales intracelulares que ponen en marcha distintos factores de transcripción. De esta forma se favorece la expresión de “genes estimulados por interferón” en el núcleo celular, que inducen la expresión de proteínas que inhiben la replicación del VHC en distintos niveles (16). Además, estimulan la respuesta antiviral Th1 del sistema inmune de una forma no selectiva. El interferón- α tiene actividad pangenotípica y la forma pegilada (PEG) es la que se utiliza con mayor frecuencia, pues presenta mejores características farmacocinéticas: permite administración subcutánea y un mayor espaciamiento de las dosis.

La RBV es un análogo de guanosina activo frente a virus ARN y ADN positivos que se administra por vía oral y debe tomarse con alimentos. Su mecanismo de acción se basa en su actividad antiviral directa y en sus propiedades inmunomoduladoras: estimula la respuesta Th1, reduce los niveles de guanosín-trifosfato intracelular, inhibe la ARN polimerasa y reduce la infectividad viral induciendo mutaciones en el ARN del VHC (17).

Los esquemas de tratamiento con estos fármacos se basan en la combinación de PEG-2a (180 mcg/semana) o PEG-2b (1,5 mcg/kg/semana) con RBV (800 mg-1.400 mg, según el peso del paciente), durante 24-48 semanas, en función del genotipo del virus. En aquellos pacientes que tengan contraindicada la RBV o sean intolerantes, el tratamiento consiste en monoterapia con PEG-2a o con PEG-2b durante 48 semanas.

Las tasas de RVS obtenidas con la biterapia basada en PEG y RBV son las siguientes: los pacientes con VHC genotipo 1 presentan tasas de RVS de alrededor del 50% en Europa Occidental y del 40% en América del Norte; los pacientes con VHC de genotipos 2, 3, 5 y 6 tienen tasas de RVS entre el 54-56% (habiéndose alcanzado hasta el 80%), especialmente con el genotipo 2; las tasas de RVS en pacientes con VHC genotipo 4 son intermedias. En los pacientes con cirrosis compensada la tasa de RVS obtenida con este régimen es significativamente menor que en pacientes no cirróticos. Por otro lado, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en los pacientes cirróticos son más notables, y el riesgo de descompensación hepática es mayor, por lo que no se recomienda utilizar PEG en estos casos (18).

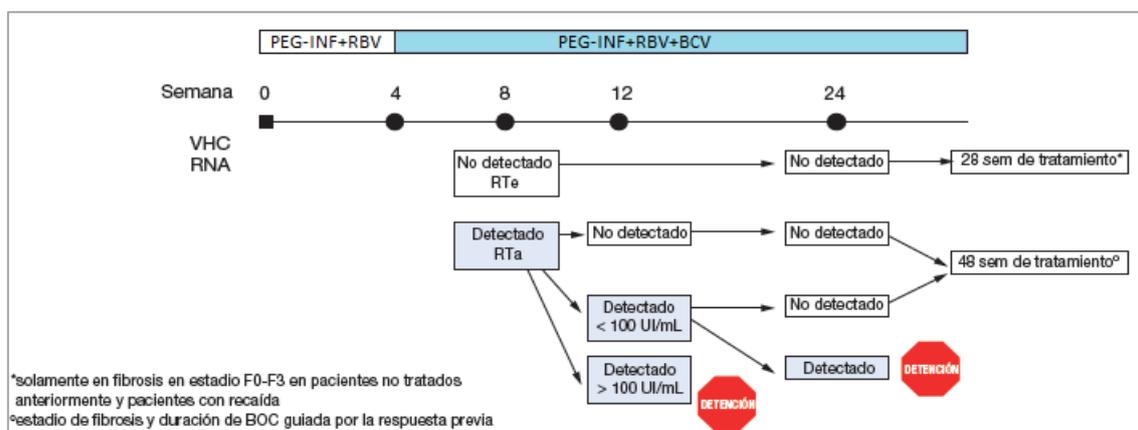
Tanto PEG como RBV presentan un gran abanico de RAM y contraindicaciones que limitan su uso. Las RAM más relevantes de esta biterapia son anemia, alopecia, leucopenia, trombocitopenia, síndrome pseudogripal, empeoramiento de enfermedades autoinmunes, anorexia, depresión, alteraciones endocrinas, cefalea, dificultad para concentrarse, disgeusia, alteraciones del estado de ánimo, alopecia, dermatitis, sequedad de piel y mucosas. Debido al perfil de seguridad del PEG, muchos pacientes con enfermedad hepática avanzada no han podido ser tratados con estas terapias, ya que el uso de este fármaco está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave o cirrosis hepática y alteraciones psiquiátricas (presentes en un gran número de pacientes con HCC) (16).

1.2.3. TRIPLE TERAPIA CON BOCEPREVIR O TELAPREVIR

En 2011 se autorizaron los dos primeros inhibidores de proteasa, boceprevir (BCV) y telaprevir (TLV), para el tratamiento de la hepatitis por VHC genotipo 1, en combinación con PEG y RBV. La triple terapia con uno de estos fármacos y PEG y RBV demostró ser superior a la

biterapia, alcanzándose tasas de RVS del 61%-75% frente a un 38%-49%, respectivamente (19). La tasa de curación con el nuevo esquema de tratamiento ascendió en torno al 75% en pacientes que no habían sido tratados con anterioridad y oscila entre el 29%-88% en pacientes no respondedores a tratamientos anteriores. Inicialmente, BCV y TLV se aprobaron para su uso en pacientes con un grado de fibrosis F3 y F4 y en aquellos que presentaran manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, como crioglobulinemia sintomática o nefropatía por inmunocomplejos. Sin embargo, a primeros de 2014, se amplió su utilización a pacientes F2 mono infectados, coinfectados y trasplantados, debido a que éstos son los que más se benefician de la triple terapia y mejor responden a ella (20).

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la hepatitis por el virus de la hepatitis C con triple terapia con interferón pegilado (PEG-INF), ribavirina (RBV) y boceprevir (BCV). RTe, respuesta temprana; RTa, respuesta tardía.



BCV es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC. Este fármaco se une de manera covalente y reversible a la serina del sitio activo de NS3, mediante un grupo funcional α -acetoamida, para inhibir la replicación vírica en las células infectadas por el VHC. La dosis recomendada de este medicamento es 800 mg tres veces al día por vía oral con alimentos (en ayunas se asocia a una pérdida neta de eficacia debido a una exposición subóptima del fármaco) y debe administrarse en combinación con PEG y RBV. De manera general, la duración total de tratamiento es de 48 semanas (Figura 3). Las primeras 4 corresponden al periodo de “lead-in”, y en ellas sólo se administran RBV y PEG (dosificados según el peso del paciente y del tipo de PEG). En la semana 5 se inicia la triple terapia, que debe mantenerse durante 32 semanas más. Las 12 últimas semanas de tratamiento se administran únicamente RBV y PEG. En los pacientes *naïve* que en la semana 8 de tratamiento el ARN-VHC sea indetectable la duración será de 28 semanas: 4 de “lead-in” y después continuar con triple terapia hasta la semana de tratamiento 28. En los pacientes cirróticos y respondedores nulos, la duración de la triple terapia es de 48 semanas: las 4 iniciales de biterapia con PEG y RBV, seguido de 44 semanas de triple terapia PEG,

RBV y BCV. En estos pacientes la duración del tratamiento triple tras las 4 semanas del tratamiento doble no debe ser inferior a 32 semanas (21). BCV potencia la anemia producida por la biterapia con PEG y RBV, así como la incidencia de neutropenia y disgeusia (22). La autorización de comercialización de BCV en nuestro país fue revocada el 20/10/2018.

TLV inhibe la proteasa de serina NS3/4A del VHC, una enzima esencial para la replicación viral. Deben administrarse 1.125 mg de TLV dos veces al día por vía oral con alimentos a ser posible grasos, en combinación con PEG y RBV. Alternativamente, se pueden tomar 750 mg cada 8 horas con alimentos. La dosis total al día de TLV son 2.250 mg. En general, la duración del tratamiento es de 48 semanas. Las 12 primeras semanas se administra la triple terapia, seguidas de 36 semanas de biterapia con PEG y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento. En pacientes *naïve* y recidivantes sin cirrosis, con ARN-VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento, PEG y RBV pueden suspenderse en la semana 24. Para aquellos pacientes con respuesta nula o cuya respuesta a tratamientos previos para la HCC se desconoce, se recomienda comenzar el tratamiento con 4 semanas de biterapia con PEG y RBV previo a la triple terapia. Las alteraciones dermatológicas de la biterapia son más intensas al asociar TLV, y en ocasiones pueden obligar a interrumpir el tratamiento. Además, la triple terapia con este fármaco se asocia a un incremento de la fatiga, fiebre, náuseas, hemorroides, prurito, alopecia, insomnio y anemia (23). La autorización de comercialización de TLV en nuestro país fue revocada el 31/01/2017.

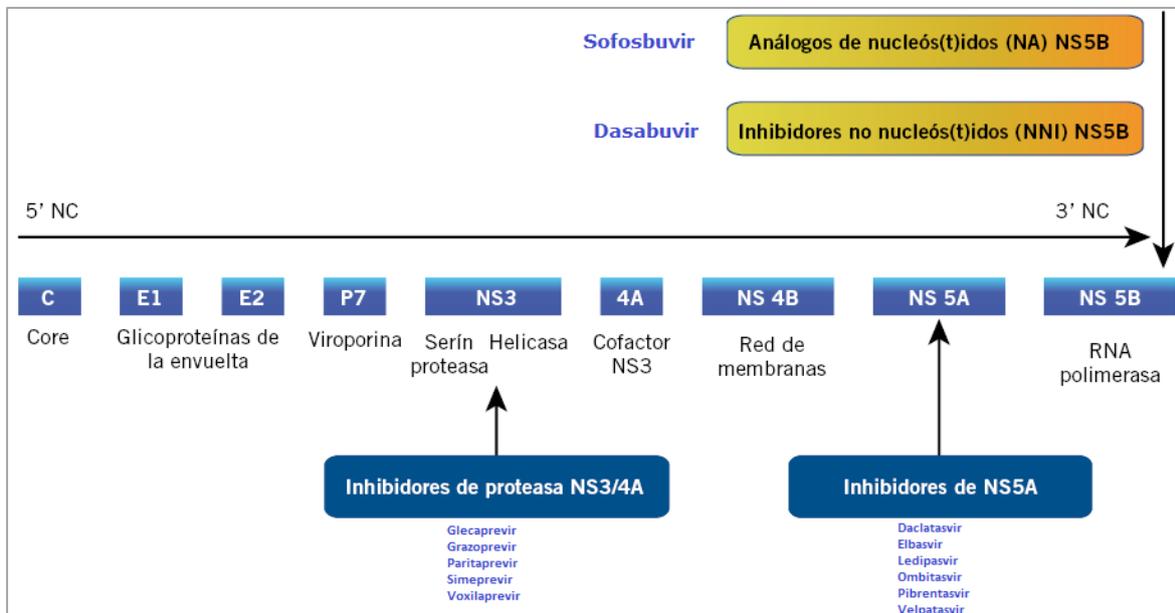
1.2.4. NUEVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS C: FÁRMACOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN

Debido a la regular efectividad de los tratamientos basados en PEG, RBV y BCV o TLV y a la severidad y elevada frecuencia de sus RAM, especialmente en pacientes con enfermedad hepática, ha sido necesario el desarrollo de otros fármacos más eficaces y seguros.

Durante los siete últimos años, se han autorizado nuevos fármacos frente al VHC que actúan de manera directa y pertenecen a cuatro clases diferentes: inhibidores de proteasa NS3/NS4A, inhibidores de NS5A e inhibidores de la polimerasa NS5B, que pueden ser nucleósidos o no nucleósidos. Los nuevos antivirales de acción directa (AAD), administrados por vía oral, frente al VHC son (Figura 4): sofosbuvir (Sovaldi®), sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni®), simeprevir (Olysio®), daclatasvir (Daklinza®), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®), dasabuvir (Exviera®), elbasvir/grazoprevir (Zepatier®), glecaprevir/pibrentasvir (Maviret®), sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®). La inclusión de

estos medicamentos en el ámbito sanitario incrementa las posibilidades de combinación de los distintos fármacos (incluyendo o no interferón y/o RBV) para el tratamiento de los pacientes en función de su situación clínica, atendiendo al genotipo del virus y al estadio de la enfermedad.

Figura 4. Mecanismo de acción de los nuevos antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C.



1.2.4.1. SOFOSBUVIR

Sofosbuvir (SOF) es un inhibidor nucleotídico de la polimerasa NS5B que se utiliza combinado con otros fármacos activos frente al VHC en función del genotipo. SOF es un profármaco de 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina que es fosforilado intracelularmente a la forma activa trifosfato. El nucleósido trifosfato es un análogo de UTP que compite por la incorporación a la zona activa de la polimerasa NS5B del VHC. Secundariamente, debido a la incorporación del metabolito fosforilado a la cadena del ARN viral naciente producido por la ARN-polimerasa ARN-dependiente, se inhibe la síntesis del ARN del VHC. SOF es un fármaco que presenta elevada potencia antiviral, alta barrera a la resistencia, y actividad pangénotípica. Se utiliza en combinación con otros AAD (SMV, DCV, LDV, VOX, OMV/PTV/Rtv, VLP) y también con RBV y PEG, alcanzando tasas de RVS de entre 80 – 98% (dependiendo el genotipo viral, del AAD con el que se combina y de la presencia o no de cirrosis). La dosis recomendada de SOF es de 400 mg una vez al día en regímenes que durante entre 8 y 24 semanas, y debe tomarse con alimentos (11,24,25).

SOF no se metaboliza por el citocromo P450, pero es sustrato de la glicoproteína P (gp-P). Es por eso que todos los fármacos inductores de gp-P reducen las concentraciones

plasmáticas de SOF, con el consiguiente descenso del efecto terapéutico. SOF también es sustrato de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) (11,24).

SOF es un fármaco muy bien tolerado, y hasta el momento no se le han atribuido efectos secundarios específicos. Los efectos adversos más frecuentes de SOF, cuando se combina con RBV, son fatiga y dolor de cabeza. Si se combina con PEG y RBV, a los anteriores se añaden náuseas, insomnio y anemia. En pacientes tratados con SOF se ha observado un aumento de creatinina quinasa, amilasa y lipasa, sin relevancia clínica (11,24).

1.2.4.2. SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR

Ledipasvir (LDV) es un inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial tanto para la replicación del ARN como para el ensamblaje de los viriones del VHC, utilizado en combinación con otros fármacos activos frente al VHC. SOF, como ya se dijo anteriormente, inhibe la polimerasa NS5B. La tasa de RVS en pacientes con genotipos 1 y 4 (independientemente del grado de fibrosis) es superior al 90%; en genotipo 3, es menos eficaz, por lo que se recomienda utilizar combinado con RBV. SOF y LDV se han comercializado coformulados en un comprimido que contiene 400 mg de SOF y 90 mg de LDV y que debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos (25,26), durante un período comprendido entre 8 y 24 semanas.

Tanto SOF como LDV son sustratos de la gp-P y de la BCRP. La administración de SOF y LDV junto con fármacos inductores de gp-P no sólo provocará una disminución en las concentraciones plasmáticas de SOF, si no que esto también ocurrirá en LDV. Por otro lado, LDV inhibe gp-P y/o BCRP, por lo que puede aumentar la absorción intestinal de fármacos que utilicen ambos transportadores, como dabigatrán y digoxina. Además, LDV inhibe también el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP). La solubilidad de LDV disminuye si se produce un aumento del pH gástrico (11).

La tolerabilidad de la combinación de SOF con LDV es muy buena. Los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza y fatiga (25). Se han descrito casos aislados de hepatotoxicidad en pacientes con descompensación hepática que han recibido SOF y LDV en combinación con RBV (26). Por otro lado, es importante mencionar que se han observado casos de bradicardia intensa y bloqueo cardíaco cuando las combinaciones que contienen SOF se utilizan en combinación con amiodarona u otros fármacos para reducir la frecuencia cardíaca (27).

1.2.4.3. SIMEPREVIR

Simeprevir (SMV) es un inhibidor específico de la proteasa NS3/4A, esencial para la replicación viral, que se ha utilizado en combinación con otros fármacos activos frente al VHC en función del genotipo. SMV es activo frente a los genotipos 1, 4, 5 y 6. En el genotipo 1a, la presencia del polimorfismo Q80K afecta negativamente a la respuesta virológica de SMV. Puede utilizarse combinado con PEG y RBV, con SOF y con DCV. En combinación con SOF la tasa de RVS alcanzada es superior al 80%. La dosis recomendada de SMV es de 150 mg al día en regímenes de 12 a 24 semanas, y debe tomarse con alimentos (28).

SMV se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por lo que no se recomienda su coadministración con inductores y/o inhibidores de éste, ya que podrían disminuir o aumentar la exposición a SMV, respectivamente. Además, SMV inhibe la gp-P los transportadores OATP1B1/3 y la proteína BCRP (11).

SMV presenta un perfil de seguridad mejor que los anteriores inhibidores de proteasa (BCV y TLV) y buena tolerancia. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, disnea, prurito, rash, fotosensibilidad, estreñimiento e hiperbilirrubinemia transitoria (28).

La autorización de comercialización de simeprevir fue revocada el 19/07/2018.

1.2.4.4. DACLATASVIR

Daclatasvir (DCV) es un inhibidor específico de la proteína NS5A, esencial para la replicación viral, utilizado en combinación con otros fármacos activos frente al VHC, en función del genotipo. DCV es activo *in vitro* frente a los genotipos 1, 2, 3 y 4; sin embargo, los datos que apoyan el uso de DCV en combinación con SOF en genotipo 2 son limitados. La tasa de RVS alcanzada, en combinación con SOF con/sin RBV oscila entre un 80-98%, en función del genotipo viral y la posología empleada. La dosis recomendada de DCV es de 60 mg al día en regímenes de 12 o 24 semanas, con o sin alimentos, aunque en determinadas ocasiones deberá ajustarse la dosis a 30 mg o 90 mg diarios (29).

DCV es sustrato del CYP3A4 y de la gp-P, a la que también inhibe. Además, inhibe OATP1B1 y BCRP. Teniendo esto en cuenta, la administración concomitante de DCV con fármacos que inducen intensamente el CYP3A4 está contraindicada. En determinadas ocasiones en las que DCV se administra junto a inhibidores potentes del CYP3A4, los niveles plasmáticos de este fármaco se incrementan; debido a esto la dosis diaria debe reducirse a 30 mg. Por el contrario, si se administran conjuntamente efavirenz y DCV, la dosis diaria de este último deberá

aumentarse a 90 mg. Debido a la inhibición de la gp-P y BCRP, los niveles de fármacos que utilicen ambos transportadores, como dabigatrán y digoxina, pueden verse aumentados (11,29).

DCV es un fármaco que presenta muy buena tolerancia. Las RAM notificadas relacionadas con el tratamiento con más frecuencia fueron cansancio, cefalea y náuseas (11). Se han descrito casos aislados de hepatotoxicidad en pacientes con descompensación hepática que han recibido SOF y DCV en combinación con RBV (30).

La autorización de comercialización de daclatasvir fue revocada el 26/08/2019.

1.2.4.5. OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR Y DASABUVIR.

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (OMV/PTV/Rtv) y Dasabuvir (DSV) se utilizan, combinados entre sí o con otros medicamentos en el tratamiento de la HCC. OMV inhibe la proteína NS5A, fundamental para la replicación del VHC. PTV inhibe la proteasa no estructural NS3/4A, fundamental para la replicación del virus; Rtv es un inhibidor del CYP3A4 que aumenta la exposición de PTV y carece de actividad frente al VHC. DSV es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B. La tasa de RVS alcanzada con estos fármacos es superior al 90%. La pauta habitual de combinación es OMV/PTV/Rtv + DSV ± RBV para pacientes con genotipo 1 y OMV/PTV/Rtv + RBV para genotipo 4; nunca debe utilizarse OMV/PTV/Rtv en monoterapia. La dosis habitual de OMV/PTV/Rtv son dos comprimidos coformulados de 12,5 mg de OMV, 75 mg de PTV y 50 mg de Rtv, tomados con alimento. Por otro lado, la dosis habitual de DSV es un comprimido de 250 mg cada 12 horas, tomado con alimento (30,31). La duración de los esquemas que incluyen estos fármacos oscila entre 12 y 24 semanas.

OMV, PTV y DSV se metabolizan a través del CYP3A4 (DSV también mediante el citocromo P450 2C8). Rtv es un inhibidor del CYP3A4. Por otro lado, PTV inhibe OATP1B1/B3, gp-P y BCRP, estos dos últimos son también bloqueados por DSV y Rtv. Debido su metabolismo, las interacciones con otros fármacos son numerosas y complejas. (30,31).

OMV/PTV/Rtv y DSV presentan un buen perfil de seguridad y una buena tolerancia, así como una baja incidencia de acontecimientos adversos graves. Los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos son fatiga, astenia, cefalea, náuseas, diarrea, prurito y exantema (30,31). Se han notificado casos de descompensación e insuficiencia hepática en pacientes a los que se les había administrado OMV/PTV/Rtv, solo o en combinación con DSV (32).

Ni la combinación de OMV/PTV/Rtv ni DSV están actualmente comercializadas en nuestro país.

1.2.4.6. ELBASVIR/GRAZOPREVIR

La combinación de elbasvir/grazoprevir (ELV/GZV) se utiliza para el tratamiento de la HCC (genotipo VHC 1a, 1b o 4) sin cirrosis o con cirrosis compensada, sólo o en combinación con RBV. ELV inhibe la NS5A, esencial tanto para la replicación del ARN como para el ensamblaje de los viriones del VHC. GZV inhibe la proteasa NS3/4A del VHC, necesaria para replicación viral. La tasa de RVS alcanzada es superior al 90%, excepto en G1a donde la RVS es en torno al 83% si existen polimorfismos basales de resistencia a la NS5A. La dosis recomendada es de 50 mg de ELV y 100 mg al día de GZV, puede administrarse con o sin alimentos (33). Debe administrarse durante 12 semanas (aunque en pacientes con genotipo 1a o 4 y CV superior a 800.000 UI/ml y/o presencia de polimorfismo en NS5A se recomienda mantener tratamiento durante 16 semanas y combinar con RBV).

ELV y GZV son sustratos de CYP3A4 y de gp-P, por lo que su administración concomitante con inhibidores o inductores de estas proteínas está contraindicada. Además, GZV es sustrato del transportador OATP1B, por lo que su administración simultánea con fármacos que inhiben este transportador no está recomendada (33).

La combinación de ELV/GZV presenta un buen perfil de seguridad y tolerancia, con baja incidencia de efectos adversos graves. Las RAM más frecuentes de este tratamiento son: cefalea, fatiga, artralgia, mialgia, astenia, irritabilidad, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal, boca seca, vómitos, insomnio, ansiedad o depresión (33).

1.2.4.7. GLECAPREVIR/PIBRENTASVIR

Glecaprevir (GLV) y pibrentasvir (PBV) coformulados en comprimido único, se utilizan para el tratamiento de la infección por VHC en pacientes con hepatopatía compensada (con o sin cirrosis). GLV es un inhibidor pangenotípico de la proteasa NS3/4A del VHC, necesaria para replicación viral. PBV es un inhibidor pangenotípico de la proteína NS5A, esencial tanto para la replicación del ARN como para el ensamblaje de los viriones. La tasa de RVS alcanzada con estos fármacos es superior al 90%, excepto en pacientes pretratados con inhibidores de NS5A e inhibidores de la proteasa que presentaban mutaciones en ambas dianas (RVS 83-85%). La dosis recomendada es 300 mg de GLV y 120 mg de PBV administrados una vez al día con alimentos, de 8 a 16 semanas (34).

Ambos fármacos son inhibidores de la gp-P, de la BCRP y del OATP1B1/3. También son inhibidores débiles del CYP3A4 y la UGT1A1 (34).

La combinación de GLV/PBV presenta un perfil de seguridad favorable y es bien tolerada, con una baja incidencia de efectos adversos graves. Los efectos adversos más frecuentes son fatiga y cefalea. También son habituales las alteraciones gastrointestinales (náuseas, diarrea, distensión y dolor abdominal) e insomnio (34).

1.2.4.8. SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

La asociación de SOF y velpatasvir (VLP) se utiliza para el tratamiento de la infección por VHC en pacientes con o sin cirrosis, sólo o en combinación con RBV. VLP es un inhibidor de la proteína NS5A, esencial tanto para la replicación del ARN como para el ensamblaje de los viriones (35). La tasa de RVS alcanzada con estos fármacos es superior al 95% en todos los genotipos y estadios de fibrosis, tanto en pacientes *naïve* como pretratados con PEG y RBV. Como excepción, los pacientes con genotipo 3 cirróticos presentan una tasa de RVS del 91,3%. SOF está coformulado con VLP a dosis de 400 mg y 100 mg respectivamente. La pauta recomendada es un comprimido al día con o sin alimentos durante 12 semanas (en pacientes con genotipo 3 y cirrosis compensada se puede contemplar añadir RBV al tratamiento).

VLP es un inhibidor de la gp-P, de la BCRP y de los transportadores OATP1B1/3.

La combinación SOF/VLP presenta buen perfil de seguridad y buena tolerancia, así como una baja incidencia de acontecimientos adversos graves. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, fatiga y náuseas (35).

1.2.4.9. SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPREVIR

La combinación de SOF/VLP con voxilaprevir (VOX) se utiliza para el tratamiento infección por VHC en pacientes con o sin cirrosis. VOX inhibe (es un inhibidor pangnotípico) de forma reversible y no covalente la proteasa NS3/4A del VHC. Su adición a combinación SOF/VLP parece que aumenta la barrera genética a la resistencia, concretamente reduciendo el riesgo de aparición de resistencias NS5A tras fracaso virológico. Esta asociación de fármacos presenta una tasa de RVS superior al 90% independientemente del genotipo y del grado de fibrosis, tanto en pacientes *naïve* como en pacientes pretratados con AAD. La dosis recomendada es 400 mg de SOF, 100 mg de VLP y 100 mg de VOX, coformulados, administrados una vez al día, durante 8 o 12 semanas (36).

VOX es un inhibidor de la gp-P, de la BCRP y de los transportadores OATP1B1/3 (36).

La combinación de SOF/VLP/VOX presenta buen perfil de seguridad y tolerancia, y baja incidencia de acontecimientos adversos graves. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, diarrea y náuseas(36).

1.3. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA CON NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

La eficacia mide la capacidad de que un individuo en una población definida se beneficie de una intervención médica o de un medicamento en particular, bajo condiciones ideales de actuación. La efectividad pretende medir lo mismo que la eficacia, pero bajo condiciones reales de actuación, que difieren de las condiciones óptimas o experimentales. La efectividad de un tratamiento, desde el punto de vista terapéutico, puede definirse como la consecución de los resultados programados a través de un uso óptimo de los recursos involucrados. Por otro lado, los problemas relacionados con la medicación (PRM) son inherentes a la utilización de los fármacos. Éstos constituyen un problema de salud derivado de la farmacoterapia que, por diversas causas, conduce a no conseguir el objetivo terapéutico o a producir un efecto adverso no deseado, afectando a la calidad de vida del paciente y a la práctica clínica del especialista.

El objetivo del tratamiento de la HCC es curar la enfermedad, con objeto de prevenir las complicaciones y manifestaciones extrahepáticas, incluyendo la necroinflamación hepática, fibrosis, cirrosis, descompensación hepática y muerte. Para ello, es fundamental conseguir la RVS a las 12 semanas post-tratamiento (RVS12) o a las 24 semanas post-tratamiento (RVS24). Ambos puntos de corte han sido aceptados por las agencias reguladoras, tanto de Estados Unidos como de Europa, con una concordancia del 99%. Se ha demostrado que la RVS se correlaciona con la cura definitiva de la infección por VHC en el 99% de los casos (11). En pacientes sin cirrosis (F0, F1, F2) la progresión de la enfermedad hepática tras la RVS es excepcional en ausencia de cofactores etiológicos no controlados, como ya se ha comentado anteriormente. Respecto a estados más avanzados de fibrosis, la mayoría de los datos existentes se limitan a enfermos con cirrosis que recibieron tratamiento en la fase compensada de la enfermedad, por lo que no hay datos sobre la evolución de la historia natural de la cirrosis descompensada tras la RVS. En pacientes con cirrosis compensada e hipertensión portal, la respuesta viral durante el tratamiento y fundamentalmente tras la RVS se asocia a un descenso de la hipertensión portal y a un menor riesgo de descompensación en pacientes compensados y sin varices en el momento de iniciar el tratamiento. El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis compensada se reduce (pero no se anula), lo que a largo plazo se traduce en una disminución del número de hepatocarcinomas y en una reducción de la mortalidad por causa hepática (37). Un estudio reciente, que evalúa el impacto de los nuevos AAD en pacientes con cirrosis descompensada demuestra que el aclaramiento del virus produce una mejoría de la función hepática en los 6 meses post-tratamiento: la puntuación

MELD mejoró en los pacientes tratados con nuevos AAD y empeoró en los que no recibieron tratamiento (38).

El indicador que revela la efectividad del tratamiento frente al VHC es la carga viral (CV), que determina la presencia de ARN-VHC en sangre (expresado en UI/mL o copias/mL) y es útil tanto para confirmar infección crónica por VHC como la RVS. Habitualmente, la determinación de la CV se realiza mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Otros parámetros que se relacionan con la efectividad del tratamiento son la normalización de las transaminasas, del tiempo de protrombina y de los niveles de bilirrubina y albúmina. La normalización de los niveles de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas pueden ser también indicadores de efectividad del tratamiento. Finalmente, la reducción del grado de fibrosis hepática según avanza el tratamiento en pacientes no cirróticos, así como la ausencia de evolución de la enfermedad en pacientes cirróticos indican también efectividad del mismo (39).

Los esquemas de tratamiento que incluyen nuevos AAD y su duración se seleccionan según el genotipo del VHC que presente el paciente, la gravedad de la enfermedad hepática y su experiencia con otros tratamientos. Las indicaciones de los distintos regímenes son las mismas para pacientes mono infectados y coinfectados VIH/VHC.

Las tasas de RVS observadas en los ensayos clínicos con los nuevos AAD son elevadas, aunque muestran cierta heterogeneidad (11). En las siguientes líneas, se comentarán los distintos resultados alcanzados en los ensayos clínicos según el genotipo viral de las combinaciones que incluyen SOF, SOF/LDV, SMV, DCV, DSV y OMV/PTV/Rtv, que son los fármacos objeto de este estudio.

1.3.1 GENOTIPO 1

Opciones con INF

Los tratamientos basados en PEG, RBV y SOF durante 12 semanas en pacientes *naïve* demostraron tasas de RVS superiores al 80%, siendo más elevadas en los pacientes no cirróticos (24). La combinación PEG, RBV y SMV durante 12 semanas en pacientes *naïve* demostró un elevado porcentaje de RVS, en torno al 80%, sin embargo, la tasa de RVS en pacientes con la mutación Q80K fue sólo del 54%. Este régimen presenta tasas de RVS12 bastante más bajas en pacientes respondedores parciales a tratamientos anteriores (68%) y en respondedores nulos (46%). En el caso de pacientes coinfectados VHC/VIH, respondedores parciales a tratamientos previos y respondedores nulos, presentaron un porcentaje de RVS24 del 70% y del 54% respectivamente. Este esquema no se utiliza en pacientes con estos perfiles (28).

Opciones libres de INF

El porcentaje de RVS12 alcanzado en pacientes *naïve* (de los cuales un 16% tenían cirrosis compensada), tratados con SOF/LDV con o sin RBV fue del 97% y del 99% respectivamente, mientras que la RVS24 fue del 98% y 99%, respectivamente. Se ha observado que, en pacientes *naïve* sin cirrosis, el porcentaje de RVS12 fue del 94% para pacientes tratados con SOF/LDV sin RBV durante 8 semanas y del 95% para pacientes tratados con RBV durante el mismo tiempo. La tasa de recaída fue mayor en los pacientes que se trataron 8 semanas. Los pacientes pretratados obtuvieron tasas de RVS12 del 96% si tenían pauta RBV y del 94% si no la tenían; en ambos casos, la tasa de RVS24 fue 100% (25).

La combinación OMV/PTV/Rtv, DSV y RBV, en pacientes *naïve* sin cirrosis demostró tasas de RVS12 del 95% en el genotipo 1a y del 98% en el 1b. Otro estudio demostró menor tasa de RVS12 en los pacientes *naïve* no cirróticos con genotipo 1a tratados con OMV/PTV/Rtv y DSV (90%) que en los que tenían ese mismo tratamiento con RBV (97%). La tasa de RVS12 fue del 99% en pacientes *naïve* no cirróticos con genotipo 1b, tanto para aquellos que tenían RBV en su tratamiento como para los que no. La tasa de RVS12 en pacientes coinfectados VHC/VIH, *naïve* y no cirróticos es superior al 90%, tanto en el genotipo 1a (91%) como en el 1b (100%). En el caso de pacientes pretratados, no cirróticos que recibieron OMV/PTV/Rtv, DSV y RBV, la tasa de RVS12 fue del 96% para el genotipo 1a y del 97% para el 1b; la tasa de RVS fue del 95% en pacientes que tuvieron recaída, del 100% en respondedores parciales y del 95% en respondedores nulos. En el caso de los pacientes con cirrosis compensada, *naïve* y pretratados, la tasa de RVS12 fue del 92% y la de RVS24 del 96%, con el esquema OMV/PTV/Rtv, DSV y RBV. En estos pacientes se ha observado que unos niveles de α -fetoproteína < 20 ng/mL, recuento de plaquetas > 90.000/mL y que niveles de albúmina > 3,5 g/dL presentan menores tasas de recidiva (30,31).

El esquema de tratamiento SOF combinado con SMV con o sin RBV ha demostrado una tasa de RVS12 del 93% en pacientes con un grado de fibrosis F3-F4 tratados 12 semanas y, en aquellos tratados 24 semanas, la tasa de RVS24 es del 100% y del 93% en función de si habían recibido o no RBV, respectivamente. En pacientes con un grado de fibrosis F0-F2 tratados durante 12 semanas la tasa de RVS12 es superior al 93%; sin embargo, en pacientes tratados durante 24 semanas la tasa de RVS12 fue del 79% para pacientes que no recibieron RBV y del 93% para los que sí (24,28).

SOF combinado con DCV durante 12 semanas ha demostrado tasas de RVS superiores al 95% en pacientes no cirróticos (29).

1.3.2 GENOTIPO 2

Opciones con INF

El régimen compuesto por PEG, RBV y SOF durante 12 semanas ha mostrado tasas de RVS del 96% (estudio con 23 pacientes) (24).

Opciones libres de INF

La tasa de RVS12 en pacientes *naïve* tras 12 o 16 semanas de tratamiento con RBV y SOF es superior al 82%, siendo mayor en pacientes no cirróticos (RVS12 60-83%); en estos últimos se han observado mejores resultados cuando se prolonga el tratamiento más de 12 semanas. Otro estudio demostró, tras 12 semanas de tratamiento, el alcance de la RVS12 en el 97% de los pacientes *naïve* no cirróticos, en el 100% de los *naïve* cirróticos (solo eran 2 pacientes), en el 91% de los pacientes pretratados no cirróticos y en el 88% de los pretratados cirróticos (24).

La tasa de RVS conseguida con el régimen que combina SOF y DCV durante 24 semanas fue del 92% (estudio con 26 pacientes) (29).

1.3.3 GENOTIPO 3

Opciones con INF

El régimen compuesto por PEG, RBV y SOF durante 12 semanas ha mostrado tasas de RVS que varían entre el 83%-91% en pacientes pretratados (24).

Opciones libres de INF

El régimen que asocia RBV y SOF durante 12 semanas en pacientes *naïve* ha demostrado tasas de RVS comprendidas entre 56%-61% (el porcentaje de RVS fue menor en pacientes cirróticos). La combinación RBV y SOF durante 24 semanas presenta tasas de RVS superiores al 90% en pacientes *naïve*; en pacientes pretratados este porcentaje es inferior, especialmente en los cirróticos (60%) (24).

El esquema de tratamiento basado en SOF y DCV durante 24 semanas ha demostrado tasas de RVS del 89% en pacientes *naïve* no cirróticos. Con este mismo régimen, durante 12 semanas, se registraron tasas de RVS12 del 97% y del 58% en pacientes *naïve* no cirróticos y cirróticos, respectivamente; en el caso de pacientes pretratados estas fueron del 94% y del 69% respectivamente (24,29).

Para pacientes cirróticos o con fracaso a tratamientos anteriores se contempla el uso de SOF/LDV + RBV durante 24 semanas, alcanzando RVS hasta en un 89% de los casos (25).

1.3.4 GENOTIPO 4

Opciones con INF

El régimen compuesto por PEG, RBV y SOF durante 12 semanas ha mostrado tasas de RVS del 96% en pacientes *naïve* (24).

El esquema de tratamiento PEG, RBV y SMV es eficaz en enfermos *naïve* y recaedores tras terapias basadas en PEG. Sin embargo, su eficacia es subóptima en respondedores parciales y nulos, por lo que no se ha recomendado en este tipo de pacientes. Las tasas de RVS12 alcanzadas fueron respectivamente 83%, 86%, 60%, 40% (28).

Opciones libres de INF

Se han observado tasas de RVS del 95% (estudio con 21 pacientes) con el esquema SOF/LDV durante 12 semanas (25). El tratamiento basado en OMV/PTV/Rtv y RBV durante 12 semanas, en pacientes *naïve* y pretratados no cirróticos ha demostrado tasas de RVS12 de hasta el 100% en ambos casos (31) .

1.3.5 GENOTIPO 5 Y 6

Existen 3 opciones de tratamiento disponibles para estos genotipos: PEG, RBV y SOF, SOF/LDV y SOF combinado con DCV. Apenas hay datos que demuestren la eficacia de estos fármacos en pacientes con estos genotipos. Un estudio que incluye 25 pacientes con genotipo 6, *naïve* y pretratados mostró una tasa de RVS del 96% con la combinación SOF/LDV durante 12 semanas. La combinación de PEG y RBV sigue siendo aceptada para estos pacientes (24,25,29).

1.4. EFECTO DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

La RVS tras la terapia antiviral frente al VHC con se asocia a una mejora de la fibrosis hepática: el grado de fibrosis se reduce y la incidencia de descompensación hepática también disminuye, en comparación con aquellos sujetos que no alcanzan RVS (38–40).

Los pacientes que alcanzan RVS muestran un riesgo menor de muerte por cualquier causa y menores tasas de trasplante hepático, en comparación con aquellos que no respondieron al tratamiento con PEG y RBV (40). Además, también se ha observado que se reduce significativamente la probabilidad de desarrollar factores que favorezcan la muerte por causas hepáticas (descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático, etc.) en pacientes que han alcanzado RVS, frente aquellos que no. Algunos de los factores que se relacionan con la gravedad de la enfermedad hepática, como los niveles de albúmina y el recuento plaquetario, mejoraron en pacientes que consiguieron RVS, mientras que empeoraron en aquellos que no. Tanto el recuento plaquetario y la albúmina continúan mejorando tiempo después de haber finalizado el tratamiento, lo que sugiere que la función hepática continúa recuperándose en los años siguientes a alcanzar la RVS en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis; las transaminasas y la α -fetoproteína también mejoran significativamente en estos pacientes. Finalmente, el riesgo de desarrollar cáncer de hígado o de necesitar un trasplante hepático es mayor en pacientes mono infectados por el VHC, en pacientes cirróticos y en pacientes coinfectados VIH/VHC que no han alcanzado RVS frente a los que si (38,41).

1.5. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ALCANCE DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

En los distintos ensayos clínicos, se observa que la tasa de RVS está condicionada fundamentalmente por el genotipo del VHC y la CV, el estadio de fibrosis y los tratamientos recibidos previamente. No obstante, los factores que pueden influir en el alcance de la RVS son muy diversos (37).

1.5.1. FACTORES DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO

La influencia de la duración del tratamiento en los regímenes clásicos basados en PEG y RBV era significativa: los tratamientos prolongados disminuían la incidencia de recaída en los pacientes que aclaraban el ARN viral durante el mismo. La respuesta al tratamiento con estos regímenes se determinaba en función del cambio en la CV en distintos puntos de este. La respuesta viral rápida (RVR), definida como ARN del VHC indetectable en sangre tras 4 semanas de tratamiento, constituía un factor predictivo de RVS; no obstante, su ausencia no era lo suficientemente precisa como para suponer que la RVS era poco probable. La respuesta virológica temprana (descenso de la CV 2 log o CV indetectable tras 12 semanas de tratamiento) se ha considerado un predictor de la respuesta definitiva al tratamiento: su ausencia se ha asociado a muy bajas posibilidades de alcanzar RVS (1%-4%), por lo que en estos casos se recomendaba suspender el tratamiento. La respuesta al final al tratamiento (ausencia de ARN del VHC en sangre al finalizar el tratamiento) ha sido siempre más alta que la tasa de RVS, ya que el virus puede reaparecer en la sangre tras su finalización. Cabe destacar que no está establecida la influencia de la evolución de la CV en la RVS cuando se utilizan nuevos AAD. Por otro lado, se ha observado variabilidad en la respuesta a los tratamientos con nuevos AAD en función de su duración (14).

En el caso de los nuevos AAD, a pesar de la elevada eficacia demostrada en los ensayos clínicos, ésta parece ser algo menor en pacientes que ya habían recibido tratamiento para la HCC. En aquellos pacientes que habían sido tratados con PEG y RBV, la probabilidad de responder a un nuevo tratamiento con regímenes que incluyesen interferón era muy improbable para aquellos pacientes que tuvieron respuesta nula, y baja para los pacientes no respondedores. La probabilidad de éxito de un nuevo tratamiento era mayor para los sujetos respondedores parciales y para aquellos que tuvieron una recaída tras terminar el tratamiento (11).

1.5.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL HUÉSPED

La edad es un factor que influye en la RVS: los pacientes menores de 40-45 años que recibieron terapia con PEG y RBV registran mayores tasas de RVS. Por otro lado, el sexo masculino se ha asociado a una peor evolución de la infección por VHC y peores tasas de RVS. El porcentaje de RVS varía también en función de la raza: los pacientes africanos e hispanos tratados con PEG y RBV presentan menores tasas de RVS en comparación con aquellos caucásicos o asiáticos. Otro factor que puede influir en la consecución de la RVS es el peso, ya que puede condicionar el volumen de distribución del fármaco y su concentración en sangre. Así, los pacientes que presentan un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² mostraron mayor tasa de progresión a fibrosis, mientras que aquellos sujetos con un peso corporal inferior a 75-80 kg mostraron mayores tasas de RVS en el tratamiento con PEG y RBV. La resistencia a la insulina se ha relacionado también con peor tasa de RVS y se ha observado que su control mejora la tasa de respuesta al tratamiento. El alcoholismo activo o el uso de drogas intravenosas se asocian también a menores tasas de RVS. Por último, una adherencia adecuada es esencial para conseguir la RVS (14).

1.5.3. FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

La presencia de fibrosis hepática avanzada, cirrosis, coinfección por VIH (sobre todo pacientes con niveles bajos de linfocitos CD4), así como los pacientes no respondedores a tratamientos previos, se asocian a menores tasas de RVS (14).

1.5.4. FACTORES RELACIONADOS CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La CV al inicio del tratamiento es un factor que influye en la RVS; una baja CV basal se relaciona con mayores tasas de respuesta. El genotipo del VHC es otro marcador relevante a la hora de conseguir la RVS: el genotipo 1 se consideraba el más difícil de tratar, pues los pacientes con genotipos 2 y 3 conseguían mayores tasas de RVS con los tratamientos clásicos. Desde la introducción en la práctica clínica de los nuevos AAD, los pacientes con genotipos 1 y 2 alcanzan mayor tasa de RVS, mientras que son los enfermos con genotipo 3, especialmente los pretratados, los que presentan menor tasa de RVS y más recaídas (38,39)

Otros condicionantes de menor impacto que pueden influir en la RVS son la concentración de proteínas totales y la esteatosis hepática. Se ha observado también que una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados y la influencia del consumo de alcohol influyen en el fracaso terapéutico con la biterapia con PEG y RBV.

1.6. IMPORTANCIA DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE HEPATITIS C CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

1.6.1 CONCEPTO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

La Atención Farmacéutica (AF) implica el proceso a través del cual el farmacéutico coopera con un paciente y otros profesionales sanitarios mediante el diseño, ejecución y monitorización de un plan terapéutico que producirá resultados específicos en salud para el paciente. Esto supone dos funciones primordiales: optimizar la farmacoterapia e identificar posibles PRM, resolviendo los reales y previniendo los potenciales. La AF es proporcionada para el beneficio directo del paciente y el farmacéutico es responsable directo de la calidad de su asistencia. La relación fundamental en la AF es un intercambio mutuo beneficioso, en el cual el paciente otorga autoridad al proveedor y éste entrega competencia y compromiso (acepta responsabilidad) al paciente (42).

En la “Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios”, se reconoce la importancia del trabajo que los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios realizan en los procedimientos de AF, ya que asegura la accesibilidad al medicamento, ofreciendo en coordinación con el médico, consejo sanitario, seguimiento farmacoterapéutico y apoyo profesional a los pacientes (43). En esta ley también se recoge que debe establecerse un sistema para el seguimiento de los tratamientos de los pacientes, el cual se realiza como parte de los procedimientos de AF, contribuyendo a asegurar la efectividad y seguridad de los medicamentos.

Las actividades que engloba la AF son diversas. Por un lado, se da información de los nuevos tratamientos prescritos a los pacientes, mientras que por otro se hace un seguimiento farmacoterapéutico, basado en monitorizar tanto la adherencia al tratamiento como los parámetros analíticos en aquellos tratamientos cuya efectividad depende de los mismos, para prevenir y detectar PRM. El seguimiento farmacoterapéutico puede definirse como “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos”. Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Queda patente que para la realización del seguimiento farmacoterapéutico es necesaria la colaboración e integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar de salud que atiende al paciente (44).

Por último, es importante comentar que la AF está sufriendo una importante transformación. Esto se debe a que la población está envejeciendo, lo que implica un aumento de comorbilidades y, en consecuencia, la aparición de un perfil de paciente anciano polimedicado. Esto, junto con los nuevos modelos asistenciales, en los que se busca una atención multidisciplinar y centrada en el paciente, excelencia en el conocimiento y evaluación de resultados, ha hecho necesario replantear la actividad del farmacéutico, con objeto de aportar valor y ejercer un liderazgo en la farmacoterapia.

Con el propósito de aportar valor desde la actividad profesional del farmacéutico, tanto a los pacientes (en función de sus necesidades), como al sistema sanitario para el que trabajamos, así como a la sociedad en la que estamos inmersos, se ha desarrollado un nuevo modelo de AF: “CMO → Capacidad, Oportunidad y Motivación” (45). Se entiende por capacidad la orientación de la AF hacia aquellos pacientes que más lo requieran, para darles mayor dedicación y prioridad. La motivación hace referencia a la capacidad de los pacientes para vincular sus objetivos a corto plazo con sus objetivos a largo plazo (aquí se incluyen el refuerzo de la adherencia y la identificación, prevención y manejo de los fármacos). La oportunidad se define como dar a los pacientes AF cuando la necesitan, y no sólo durante sus visitas periódicas a las consultas de AF.

1.6.2 CONCEPTO DE INTERVENCION FARMACÉUTICA

Toda la actividad realizada por los farmacéuticos habitualmente se ha documentado en forma de intervenciones farmacéuticas, que pueden definirse como aquellas acciones llevadas a cabo por el farmacéutico con el fin de evitar un PRM. No siempre se consiguen los objetivos deseados con la farmacoterapia, debido a diversas causas: prescripción o dispensación inapropiada, falta de adherencia al tratamiento, idiosincrasia del paciente o monitorización inadecuada. El farmacéutico puede realizar intervenciones que permitan prevenir o resolver los problemas que conducen a ineficacia de las terapias o a la reducción de la calidad de vida de los pacientes, bien actuando antes de que se produzca la prescripción médica y/o una vez realizada la misma, con el objetivo de aumentar la efectividad y disminuir los riesgos de la farmacoterapia, adaptando la actuación a la situación clínica del paciente (44).

El farmacéutico puede actuar en dos niveles:

- farmacoterapéutico: la intervención es realizada directamente al médico, con el fin de modificar el tratamiento por inseguridad, ineficacia o porque no sea adecuado para tratar una patología determinada y/o preservar o mejorar los resultados positivos alcanzados.

- educación al paciente: se busca potenciar el interés del paciente por el tratamiento. Los pacientes deben conocer los fármacos que toman y deben saber cómo hacerlo adecuadamente. Además, es interesante informarlos sobre consejos prácticos que les permitan llevar su tratamiento de la mejor manera posible, de manera que sean capaces de manejar los posibles efectos adversos que se produzcan, así como hablarles sobre su enfermedad y hacerles recomendaciones que les permitan mejorar la calidad de vida.

Las intervenciones farmacéuticas se clasifican según distintas metodologías, pero una clasificación precisa es la que se utiliza en el método Dáder (46). Es universal y está destinada a resolver y prevenir los resultados negativos de los fármacos. Según este método, pueden clasificarse en 4 categorías:

1. Intervención sobre la cantidad de fármaco.
 - Modificar dosis.
 - Modificar dosificación.
 - Modificar pauta de administración.
2. Intervención sobre la estrategia farmacológica.
 - Añadir un medicamento/s.
 - Retirar un medicamento/s.
 - Sustituir un medicamento/s.
3. Intervención sobre la educación al paciente.
 - Disminuir incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento).
 - Disminuir incumplimiento voluntario (mejorar adherencia).
 - Educar en medidas no farmacológicas.
4. No está clara.

Por otro lado, cabe mencionar que la evaluación de las intervenciones farmacéuticas se puede realizar (47):

- atendiendo al código de impacto: pretende medir de forma cualitativa si la intervención implica una mejora en la eficacia, una disminución de la toxicidad y/o una implicación en los costes.
- según el grado de significación: pretende cuantificar la AF prestada al paciente y la contribución a la mejora de la calidad mediante una escala.

1.6.3 VALOR DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

La AF y el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de HCC permiten detectar, resolver y comunicar diferentes PRM que han tenido los pacientes que han recibido fármacos frente al VHC. Por otro lado, la valoración de los tratamientos prescritos por el clínico permite evaluar su adecuación, en cuanto a indicación, dosificación y perfil farmacoterapéutico y si se ajusta al protocolo establecido, además de estudiar la efectividad de los nuevos AAD. Por otro lado, la información escrita y verbal que se facilita a los enfermos supone formarlos en los distintos aspectos relacionados con el tratamiento (medicamentos que recibe, dosificación y forma de administración, duración del tratamiento, efectos adversos relacionados con el medicamento, cómo prevenirlos y medidas a tomar en el caso de que aparezcan), y, además, les aporta un mayor conocimiento sobre su enfermedad. Todo esto permite mejorar la satisfacción de los pacientes y el grado de adherencia a la terapia (48).

El seguimiento farmacoterapéutico es importante en los pacientes con HCC, entre otros motivos porque la adherencia al tratamiento de la HCC es fundamental para la consecución de resultados farmacoterapéuticos óptimos. Por otro lado, la biterapia con PEG y RBV, así como la triple terapia que añadía a la anterior BCV o TLV se asociaban a una incidencia elevada de efectos adversos relacionados con el tratamiento, cuya morbilidad era elevada. La importancia del seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes en tratamiento con los nuevos AAD radica en las características individuales de los enfermos (por ejemplo, el miedo al nuevo tratamiento por la mala tolerabilidad de los regímenes clásicos), en la detección precoz de efectos adversos, en la necesidad de revisión de analíticas para corroborar la efectividad de los tratamientos y en intentar evitar la falta de adherencia y abandonos. Además, como ya se ha indicado en párrafos anteriores, el seguimiento farmacoterapéutico es esencial para reforzar el conocimiento del tratamiento, para detectar cualquier problema y para aumentar la satisfacción del paciente.

1.6.4 IMPORTANCIA DE EVALUAR LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

Para demostrar el valor añadido que el farmacéutico puede aportar al proceso de utilización de medicamentos y a la mejora de la calidad de vida del paciente, es fundamental que las intervenciones farmacéuticas realizadas se registren y que conjuntamente se valore su impacto. Es interesante comentar que los distintos estudios sobre intervenciones farmacéuticas muestran una metodología poco uniforme, siendo, además, la mayoría de ellos descriptivos (44).

En el caso de pacientes con HCC en tratamiento con AAD, la consulta de AF basal, en la que se realiza la primera dispensación, es clave para contactar con el paciente e iniciar el proceso de seguimiento (49), pues permite un contacto continuo con el enfermo a lo largo del tiempo, con posibilidad por parte del farmacéutico de detectar ausencia de eficacia, efectos secundarios e interacciones del tratamiento y/o etapas de dificultad de los pacientes, entre otros. Esto da la oportunidad de informar al resto de profesionales sanitarios del paciente de las posibles incidencias, con el único objeto de mejorar su calidad de vida y la efectividad de los tratamientos (50,51).

Dar información a los enfermos sobre su tratamiento y enfermedad, así como concienciarlos sobre el cumplimiento del primero, y, posteriormente, hacer un seguimiento farmacoterapéutico, es un pilar fundamental para conseguir el éxito de la terapia (52). La importancia de las intervenciones farmacéuticas ha quedado patente en diversos trabajos. Un estudio realizado en un servicio de urgencias destinado a la atención médica de veteranos de guerra en Carolina del Norte demuestra la importancia del farmacéutico a la hora de reducir medicamentos potencialmente inadecuados en población mayor de 65 años: el 12,47% de los medicamentos prescritos en el grupo de estudio era potencialmente inapropiado, siendo los más frecuentemente pautados ciclobenzaprina, naproxeno, ibuprofeno, indometacina y metocarbamol. Tras la intervención del farmacéutico clínico, el porcentaje de prescripciones de estos fármacos descendió, excepto en el caso de metocarbamol (se observó una reducción del 51% en la prescripción de ciclobenzaprina, mientras que del naproxeno, ibuprofeno e indometacina ésta fue del 38%, 52% y 7%, respectivamente) (53). Un ensayo clínico llevado a cabo en Jordania en pacientes con patologías crónicas y polifarmacia, en el que el farmacéutico visitaba a los pacientes (tanto del grupo intervención como del grupo control) en sus domicilios para revisar la medicación con objeto de detectar PRM e implementar aspectos del tratamiento, demostró que en el grupo intervención se corrigieron más del 80% de los PRM detectados, mientras que solo se solventaron el 10% en el grupo control. En este ensayo se observó que los PRM más frecuentes estaban relacionados en un 16% con la falta de adherencia, un 15% con la necesidad de monitorización, el 18% con la falta de información/formación de los pacientes y el 8% con falta de efectividad y dosificación inadecuada. Las intervenciones farmacéuticas realizadas mayoritariamente fueron: educación al paciente (27,2%), implementar la adherencia farmacoterapéutica (16,5%), monitorización (15,8%) y modificación del momento de administración de la medicación (10,5%) (54). Un meta-análisis que engloba 17 estudios (8 de ellos ensayos clínicos) demostró que la conciliación de la medicación de los pacientes, realizada por el farmacéutico, supone una reducción del 67% de las consultas médicas por PRM, del 28%

de los reingresos asociados a PRM y del 19% de las urgencias por este problema. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la asociación de las variables mortalidad y reingresos y mortalidad y visitas a urgencias, entre los grupos intervención y control (55).

En el ámbito de los pacientes externos, un trabajo reveló que el mayor número de las intervenciones que se realizan tienen como finalidad potenciar la efectividad del tratamiento (34,6%) y la adherencia a las terapias (15,6%), subsanar errores en la prescripción médica (11,2%) y recomendar modificaciones en el tratamiento (9,1% cambios del intervalo posológico, 4,8% modificación del inicio del tratamiento, 3,9% aumento de dosis, 2,2% disminución de dosis, 1,7% modificación del horario y 0,43% modificación de la vía de administración) (56). Más concretamente, en la HCC se ha observado que el farmacéutico desarrolla un papel importante en la optimización del tratamiento frente al VHC y en el manejo de los efectos adversos (57–59). Sin embargo, los estudios en los que se valoran las intervenciones farmacéuticas en este tipo de pacientes son escasos (49,60), especialmente si están tratados con AAD de segunda generación (61). Por otro lado, se ha documentado que en pacientes en tratamiento con AAD el farmacéutico realiza la mayor parte de sus intervenciones durante las consultas de seguimiento farmacoterapéutico (76,7%) y desempeña un papel importante en la detección de efectos adversos (61% de las intervenciones farmacéuticas realizadas) y de interacciones farmacológicas (21,4% de las actuaciones documentadas). Además, el farmacéutico se posiciona como un proveedor de asistencia sanitaria de primera línea, al que los pacientes en tratamiento con AAD recurren con frecuencia para resolver cuestiones relacionadas con el tratamiento antiviral, tales como RAM (53,8%), interacciones farmacológicas (19,1%) o manejo de pérdidas de dosis (5,3%), lo que tiene un impacto positivo en la adherencia a la terapia con AAD (61). Por último, cabe mencionar que el grado de aceptación de las intervenciones farmacéuticas por parte de los médicos responsables de los pacientes es muy elevada (superior al 80%) (54,61,62).

2. JUSTIFICACIÓN

La infección por el VHC evoluciona, de manera espontánea, hacia la cronicidad y hacia la posible aparición de complicaciones, como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular. Esta enfermedad tiene una prevalencia muy elevada, por lo que constituye un importante problema de salud.

El desarrollo de nuevos AAD para tratar la HCC, aprovechando las numerosas dianas terapéuticas que ofrece el ciclo de replicación del VHC, ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad. Su incorporación a la práctica clínica ha conseguido una mejora de la tasa de RVS. Sin embargo, debido a su reciente comercialización, la efectividad de estos fármacos no está totalmente establecida, ya que las condiciones y características de los pacientes que han utilizado estos fármacos en la práctica clínica habitual distan mucho de las condiciones y de los pacientes “ideales” de los ensayos clínicos. Es por eso que es fundamental validar los resultados en este escenario tan diferente, con objeto de evaluar la efectividad de las terapias que incluyen AAD. Además, en los ensayos clínicos hay subgrupos de pacientes menos representados (en ocasiones con perfiles más “complejos”). En consecuencia, los datos de práctica clínica habitual en esos escenarios son importantes para establecer la efectividad de los AAD frente al VHC.

A pesar de las elevadas tasas de RVS alcanzadas con los nuevos AAD, siguen produciéndose fracasos de tratamiento, e incluso alguna suspensión por intolerancia, sobre todo en aquellos pacientes que reciben tratamientos que combinan estos fármacos con PEG y RBV. Actualmente, y por fortuna, el hecho de que se produzca un fallo al tratamiento no agota las posibilidades de tratar a un paciente, ya que son varias las alternativas disponibles. Sin embargo, dado que son tratamientos de coste elevado, con riesgo potencial de efectos adversos y que, en cualquier caso, su adecuado cumplimiento supone un esfuerzo para los pacientes, sería conveniente conocer los distintos factores que pudieran influir en conseguir la RVS, así como cuantificar la influencia de los mismos, con el fin de seleccionar el tratamiento más adecuado y optimizarlo en aquellos casos en los que sea posible. Teniendo en cuenta todo esto, hacer un seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes que reciban tratamiento con regímenes que incluyan nuevos AAD podría ayudar a conseguir una mayor efectividad de estos medicamentos.

Por otro lado, el valor de las intervenciones farmacéuticas ha quedado demostrado en distintos estudios, que miden la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico, y también la calidad de vida de los pacientes. Además, se ha observado que el papel del farmacéutico es esencial para la detección temprana de los efectos adversos producidos por fármacos. En el ámbito de la HCC, los trabajos que estudian las intervenciones farmacéuticas

son escasos. Por este motivo, es interesante estudiar el perfil de las actuaciones farmacéuticas realizadas durante el seguimiento farmacoterapéutico de los tratamientos con nuevos AAD, ya que son fármacos novedosos de los que aún conocemos poco.

3. HIPÓTESIS

El recorrido de los AAD de segunda generación en la práctica clínica habitual es escaso, conociéndose únicamente los datos de los ensayos clínicos pivotales. Estos resultados habitualmente difieren de los alcanzados en la práctica real, donde la tasa de RVS, independientemente del genotipo y/o grado de fibrosis y/o esquema farmacoterapéutico utilizado, puede ser superior al 80%. Desde el punto de vista de la seguridad, es conocido que los AAD son fármacos con una toxicidad aceptable, por lo que se espera que la buena tolerabilidad a los AAD se demuestre también en condiciones de práctica clínica habitual.

Por otro lado, debido a que el alcance de RVS en pacientes tratados con biterapia con PEG y RBV se ha relacionado con mejoras y/o normalización de diferentes parámetros analíticos y/o histológicos, se espera que en los pacientes que reciben AAD tengan lugar también estos acontecimientos.

Por otra parte, el alcance de la RVS está condicionado por distintos factores sociodemográficos, clínicos, analíticos, virológicos y farmacoterapéuticos. Considerar los distintos parámetros basales de los pacientes antes de iniciar la terapia con nuevos AAD y analizar su evolución constituyen una estrategia útil para establecer y mejorar la efectividad de los tratamientos.

Por último, el papel que desempeña el farmacéutico durante el seguimiento farmacoterapéutico mediante la realización de intervenciones farmacéuticas favorece la resolución de PRM y, en consecuencia, contribuye a mejorar la efectividad de los esquemas de tratamiento que incluyen nuevos AAD.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la efectividad de los tratamientos antivirales frente al VHC que incorporan AAD (SOF, SMV, DCV, LDV, DSV, OMV/PTV), analizar los factores que pueden influir en la respuesta a la terapia y conocer el papel desempeñado por el farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Describir y caracterizar la cohorte global de sujetos incluidos en el estudio en todas las variables relevantes determinadas en el trabajo.
- b) Evaluar los resultados en salud alcanzados por los pacientes tratados con AAD, en términos de efectividad.
- c) Estudiar la evolución de los parámetros clínicos, histológicos, virológicos y bioquímicos basales de los pacientes, durante el tratamiento con los nuevos AAD y analizar la influencia de la RVS en los parámetros mencionados, al finalizar el tratamiento y hasta 24 semanas después.
- d) Conocer los factores que pueden influir en el fracaso al tratamiento con AAD y aquellos que pueden asociarse con su éxito.
- e) Describir y clasificar las intervenciones farmacéuticas llevadas a cabo durante el seguimiento farmacoterapéutico.
- f) Establecer el impacto de las intervenciones farmacéuticas realizadas, así como el grado de aceptación por parte de los médicos prescriptores y de los pacientes.

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1.1 TIPO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Para establecer la efectividad y seguridad de los AAD se ha realizado un estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo. El periodo de reclutamiento de pacientes ha comprendido desde el 1 de agosto de 2.014 hasta el 28 de febrero de 2.017 y el periodo de seguimiento hasta el 28 de febrero de 2.018 (24 semanas después finalizar el tratamiento el último paciente incluido). A pesar de que han formado parte del estudio todos aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, es importante mencionar que en los estudios más recientes de los AAD utilizados en la práctica clínica habitual, la tasa de RVS supera el 80%, por lo que teniendo esto en cuenta y considerando un error del 8%, con una confianza del 95% y 10% de posibles pérdidas, habría sido suficiente con una muestra aleatoria de 107 pacientes.

El 1 de junio de 2.016 se presentó el Proyecto de Investigación para la realización de esta tesis doctoral a la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, obteniendo la aprobación definitiva para su realización en la sesión celebrada en el 27 de junio de 2.016 (Anexo I). Posteriormente, los responsables del Servicio de Infecciosas y del Servicio de Digestivo fueron informados de la puesta en marcha del proyecto, exponiendo ambos la aceptación de su desarrollo.

El estudio se ha realizado en la consulta de “Atención Farmacéutica al paciente con Patologías Víricas” del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Este hospital pertenece al servicio de Sanidad de Castilla y León. Es el hospital público de referencia del Área de Salud de Valladolid Este, con un área de población asignada de aproximadamente 235.000 habitantes y un total de 777 camas. En la base de datos del hospital queda registrado que en el año 2.020 se ha dispensado medicación a un total de 3.218 pacientes externos.

5.1.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Se han incluido en el estudio todos los pacientes diagnosticados de HCC que iniciaron tratamiento con esquemas que incorporasen AAD (DCV, DSV, LDV, OMV/PTV, SMV, SOF) entre el 1 de agosto de 2.014 y el 28 de febrero de 2.017 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Si algún paciente de los incluidos en el estudio no alcanzó el objetivo terapéutico y fue retratado con otro régimen distinto que incorporase AAD, el nuevo episodio se ha estudiado como si se tratara de un paciente nuevo, en cuanto a la efectividad del tratamiento se refiere.

5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edad igual o superior a 18 años.
- Pacientes con infección por VHC que hubieran iniciado tratamiento antiviral entre el 1 de agosto de 2.014 y el 28 de febrero de 2.017 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid con regímenes que incluyeran nuevos AAD (DCV, DSV, LDV, OMV/PTV, SMV, SOF).

5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cumplieran con alguno de los requisitos anteriores.

5.3. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

En el momento de iniciar tratamiento antiviral frente al VHC se han recogido diferentes variables (Anexo II).

5.3.1 DATOS DEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Sexo, edad, peso, talla, IMC, vía de contagio, hábitos tóxicos en el momento de iniciar tratamiento antiviral (tabaco, alcohol u otras drogas), vía de contagio del VHC, coinfección VIH y/o VHB, presencia de diabetes, otras comorbilidades.

5.3.2 DATOS HISTOLÓGICOS

Grado de fibrosis hepática (FibroScan®), presencia de cirrosis (Child-Pugh en aquellos casos procedentes), existencia de trasplante hepático o paciente en lista de espera de trasplante, descompensación hepática en el momento de iniciar tratamiento antiviral y/o descompensaciones previas, carcinoma hepatocelular previo al tratamiento antiviral, presencia de complicaciones relacionadas con la hepatopatía y presencia de manifestaciones extrahepáticas.

5.3.3 DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Analítica general:

- Hemograma: leucocitos (células/mL), hemoglobina (g/dL), plaquetas (células/mL).
- Coagulación: tiempo de protrombina (segundos), Ratio Internacional Normalizada (INR).
- Bioquímica: glucosa (mg/dL), creatinina (mg/dL), albúmina (g/dL), colesterol total (mg/dL), aspartato aminotransferasa (AST) (UI/L), alanina aminotransferasa (ALT) (UI/L), gamma-glutamil transferasa (GGT) (UI/L), fosfatasa alcalina (FAL) (UI/L), bilirrubina total (mg/dL), ferritina (µg/L), hierro (µg/dL).

5.3.4 DETERMINACIONES VIROLÓGICAS

Determinación de: ARN-VHC (UI/mL), genotipo del VHC, polimorfismo de la IL28B y presencia del polimorfismo Q80K.

5.3.5 VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS

Esquema de tratamiento pautado (fármacos y duración), antecedentes de tratamiento previo (esquema y respuesta alcanzada) y tratamientos concomitantes.

5.4. EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

5.4.1. DATOS BASALES

Se han tenido en cuenta los datos basales demográficos, antropométricos, epidemiológicos, histológicos, analítica general, virológicos y farmacoterapéuticos detallados anteriormente (Anexo II).

5.4.2. DATOS RECOGIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO

Se han recogido las determinaciones de laboratorio, habitualmente realizadas de manera mensual (hemograma, bioquímica, coagulación y CV), modificaciones del esquema del tratamiento y de la medicación concomitante (en caso de producirse), adherencia y efectos adversos (Anexo III).

5.4.3. DATOS RECOGIDOS EN LAS SEMANAS 12 Y/O 24 POST-TRATAMIENTO

Las variables registradas han sido (Anexo IV): grado de fibrosis y presencia de cirrosis, persistencia de las complicaciones asociadas a la hepatopatía y de las manifestaciones extrahepáticas, permanencia de la necesidad de trasplante hepático, necesidad de realización de trasplante hepático durante el tratamiento, desarrollo de carcinoma hepatocelular, datos de laboratorio (hemograma, bioquímica, coagulación y CV), adherencia global al tratamiento antiviral y número de intervenciones farmacéutica realizadas. En la semana 12 (o posteriores) post-tratamiento se ha indicado si se ha logrado alcanzar la RVS. En caso de no haberse registrado, se ha recogido la CV, el motivo por el que no se ha alcanzado y si el paciente ha sido o no retratado con AAD en el periodo de estudio.

5.4.4. CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Prevista para el seguimiento y revisión del tratamiento antiviral (información farmacoterapéutica, modificaciones de dosis, control de efectos adversos y adherencia farmacoterapéutica), de la medicación concomitante y de las analíticas. Se ha realizado mensualmente en la consulta de "Atención Farmacéutica al Paciente con Patologías Víricas", hasta la finalización del tratamiento. Posteriormente, la evolución del paciente se ha seguido a partir de su historia clínica hasta la semana 12 o 24 post-tratamiento (Anexos III y IV).

5.5. EVOLUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Se han tenido en cuenta los datos histológicos, analítica general (hemograma, bioquímica, coagulación) y virológicos registrados previo al inicio de la terapia antiviral, durante la misma (habitualmente de realizados de manera mensual) y post-tratamiento (Anexos II, III y IV).

5.6. INFLUENCIA DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.

Se han comparado las variables basales (analíticas e histológicas) frente a las registradas durante la terapia y en la semana 12 y 24 post-tratamiento en los pacientes que habían alcanzado RVS, para conocer la influencia en ellas de los AAD.

5.7. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y DE NO RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL.

Para establecer los factores predictivos y no predictivos de RVS se ha analizado la influencia de las variables basales (demográficas y epidemiológicas, de aquellas dependientes del virus, de las bioquímicas, hematológicas y de coagulación, de las histológicas y de las dependientes del tratamiento) en el resultado alcanzado al finalizar la terapia antiviral.

5.8. CLASIFICACIÓN DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS REALIZADAS

La clasificación de los tipos de intervención que se ha utilizado en el estudio es la descrita por el “Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de Granada”. Se basa en el ajuste de dosis del fármaco, la estrategia farmacológica y la educación sanitaria sobre la farmacoterapia. Esto da lugar a 9 tipos de intervenciones farmacéuticas (46) (Tabla 2). Aquellas intervenciones farmacéuticas que no pueden clasificarse en ninguno de los ítems anteriores, se incluyen en un décimo grupo de intervenciones farmacéuticas, denominado “No está clara” (46).

Tabla 2. Tipo de intervenciones farmacéuticas clasificadas según la metodología Dáder.

	Intervención	Definición
Intervenir sobre cantidad de medicamento.	Modificar la dosis.	Ajuste de la cantidad de fármaco que se administra de una vez.
	Modificar la dosificación.	Cambio en la frecuencia y/o duración del tratamiento.
	Modificar la pauta de administración (redistribución de la cantidad).	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo de un día.
Intervenir sobre la estrategia farmacológica.	Añadir un medicamento(s).	Incorporación de un nuevo medicamento que no utilizaba el paciente.
	Retirar un medicamento(s).	Abandono de algún medicamento de los que utilizaba el paciente por otros de composición diferente, o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración.
	Sustituir un medicamento(s).	Reemplazo de algún medicamento de los que utilizaba el paciente por otros de composición diferente, o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración.
Intervenir sobre la educación al paciente.	Disminuir el incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento).	Educación en las instrucciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento.
	Disminuir el incumplimiento voluntario (modificar actitudes respecto al tratamiento).	Refuerzo de la importancia de la adhesión del paciente a su tratamiento.
	Educar en medidas no farmacológicas.	Educación del paciente en todas aquellas medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos.
No está clara.		

5.9. IMPACTO Y ACEPTACIÓN DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS

El impacto de las intervenciones farmacéuticas realizadas se ha hecho atendiendo a dos tipos de código: código de impacto y grado de significación (47). Previamente debe describirse el problema relacionado con el fármaco que se ha detectado y asignar un código a la intervención: no intervención, indicación, posología, vía de administración, interacción, efectos adversos, medicamento no incluido en guía u otros.

El *código de impacto* pretende indicar el sentido de la intervención y los beneficios que genera en la atención al paciente, incluyendo tanto conceptos de eficacia en su sentido estricto como de mejora de la eficacia de los circuitos asistenciales:

- **Efectividad:** intervenciones que permiten lograr una mayor utilidad del fármaco en el paciente para conseguir los objetivos terapéuticos planteados, incluyendo también aquellas que inciden en la mejora de los circuitos asistenciales establecidos.
- **Toxicidad:** intervenciones que permiten disminuir el riesgo en la utilización del fármaco en el paciente.

El *grado de significación* pretende medir la atención farmacoterapéutica prestada al paciente y la contribución a la mejora de la calidad mediante una escala:

- **Apropiado**
 - ✓ extremadamente significativo: intervención que evita un fallo orgánico o la muerte del paciente y/o aporta un incremento muy importante a la calidad asistencial.
 - ✓ muy significativo: intervención que aumenta la efectividad y/o toxicidad y aporta un incremento importante a la calidad asistencial.
 - ✓ significativo: intervención que mejora la atención del paciente y que aporta un incremento a la calidad asistencial.
- **Indiferente**
 - ✓ indiferente: intervención que no produce cambios significativos en la atención al paciente.
- **Inapropiado**
 - ✓ inapropiado: intervención que empeora la atención del paciente y que produce un descenso de la calidad asistencial.
 - ✓ muy inapropiado: intervención que disminuye la efectividad y/o incrementa la toxicidad y produce un descenso importante de la calidad asistencial.
 - ✓ extremadamente inapropiado: intervención que produce un fallo orgánico o la muerte del paciente y/o disminuye de forma muy importante la efectividad y produce un descenso muy importante de la calidad asistencial.

Se han registrado todas las intervenciones farmacéuticas realizadas desde la recepción de la solicitud de inicio de tratamiento antiviral hasta la semana 12 y/o 24 post-finalización del tratamiento. Como se ha indicado anteriormente, las intervenciones farmacéuticas realizadas se han clasificado según la metodología Dáder y atendiendo a los códigos de impacto y significación se estableció su valor (Anexo V).

Además, se ha estimado el porcentaje de aceptación de las intervenciones farmacéuticas realizadas, tanto por parte de los clínicos como de los pacientes:

$$\% \text{ de aceptación} = \frac{\text{número de intervenciones aceptadas}}{\text{número de intervenciones realizadas}} \times 100$$

5.10. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.10.1. VARIABLES DEPENDIENTES

5.10.1.1. Efectividad del tratamiento con nuevos AAD.

El objetivo del tratamiento de la HCC es reducir la mortalidad por cualquier causa y el desarrollo de enfermedad hepática. La efectividad de los tratamientos que incluyen AAD frente al VHC se ha medido mediante la evolución de la CV, buscando como resultado final la consecución de la RVS.

La RVS es una variable cualitativa dicotómica, toma valores de sí o no. Se define como CV indetectable 12 o 24 semanas tras haber finalizado la terapia antiviral. La CV es, a su vez, una variable cuantitativa continua, que se define como la cantidad de partículas virales, expresadas en UI/mL, existente en la sangre de un paciente con infección por VHC.

La efectividad global de los tratamientos que incluyen AAD se mide mediante la tasa de RVS. Es una variable cuantitativa continua que se define como el número y/o porcentaje de pacientes que consiguen RVS con respecto al total de pacientes tratados.

Además, se ha estudiado la consecución de RVR (alcanzar CV del VHC indetectable en la semana 4 de tratamiento), siendo ésta una variable cualitativa dicotómica, que puede adoptar valores de sí o no.

La seguridad de estos fármacos se ha analizado considerando el tipo y la gravedad de las RAM registradas en la historia clínica y farmacoterapéutica. Una RAM se define como toda aquella respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se produce tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad y las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos.

El desarrollo de RAM durante el tratamiento con AAD de segunda generación es una variable cualitativa dicotómica, que puede tomar los valores sí o no. Además, las RAM acontecidas se han clasificado según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 (CIE-10). También, se ha registrado el efecto adverso acontecido. Para definir su gravedad, se ha empleado el criterio propuesto por el Instituto Nacional del Cáncer (63). Atendiendo al CIE-10, se han clasificado en:

- enfermedades infecciosas
- neoplasias
- enfermedades de la sangre y autoinmunes

- alteraciones endocrinas, metabólicas y nutricionales
- enfermedades mentales
- enfermedad del sistema nervioso central
- enfermedad del sistema cardiovascular
- enfermedad del sistema respiratorio
- enfermedad del sistema digestivo
- enfermedades de la piel y tejido subcutáneo
- enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo
- enfermedades del aparato genitourinario
- afecciones originadas en el periodo perinatal
- malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas
- causas externas de morbilidad y mortalidad.

5.10.1.2. Variables de laboratorio (hemograma, coagulación y bioquímica) e histológicas tras iniciar el tratamiento y hasta 24 semanas después de finalizarlo.

La RVS se asocia con una mayor supervivencia, con la reducción del riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular y/o insuficiencia hepática y con el descenso del riesgo de mortalidad por causa hepática y de requerir un trasplante. Además, se ha observado que tras alcanzar la RVS el grado de fibrosis hepática puede reducirse, y que los parámetros de laboratorio alterados por la inflamación hepática pueden normalizarse.

Se ha estudiado la evolución de las siguientes variables durante el tratamiento y tras su finalización, así como la influencia de la RVS en las mismas:

5.10.1.2.1. Variables de laboratorio

Las variables de laboratorio analizadas durante la terapia antiviral (semanas 4, 8, 12, 16, 20 y/o 24) y tras la finalización de esta (semanas 12 y/o 24 post-tratamiento) son cuantitativas continuas. Los parámetros estudiados se definen a continuación:

- recuento de leucocitos: número de glóbulos blancos por mL de sangre. Se expresa en células/mL. Los valores normales se sitúan entre 3.900-10.200 céls/mL.
- concentración de hemoglobina: cantidad de hemoglobina por dL de sangre. Se expresa en g/dL. Los valores normales se sitúan entre 12,0 – 17,2 g/dL.
- recuento de plaquetas: número de plaquetas por mL de sangre. Se expresa en células/mL. Los valores normales se sitúan entre 140.000 – 370.000 células/mL.

- tiempo de protrombina: se define como el tiempo que tarda el plasma en coagularse. Se mide en segundos. El rango normal oscila entre 9 – 13 segundos.
- INR: índice para estandarizar los valores obtenidos para el tiempo de protrombina. Es adimensional. El rango normal en personas sanas oscila entre 0,8 – 1,2.
- concentración de glucosa: cantidad de glucosa por dL de sangre. Se expresa en g/dL. Los valores normales se sitúan entre 70 – 110 mg/dL.
- concentración de creatinina: cantidad de creatinina por dL de sangre. Se expresa en mg/dL. Los valores normales se sitúan entre 0,5 – 1,1 mg/dL.
- concentración de albúmina: cantidad de albúmina por dL de sangre. Se expresa en g/dL. Los valores normales se sitúan entre 3,2 – 4,8 g/dL.
- concentración de colesterol total: cantidad de colesterol total por dL de sangre. Se expresa en mg/dL. Los valores normales se sitúan entre 0 – 200 mg/dL
- concentración de AST: cantidad de AST por L de sangre. Se expresa en UI/L. Los valores normales se sitúan entre 0 - 37 UI/L.
- concentración de ALT: cantidad de ALT por L de sangre. Se expresa en UI/L. Los valores normales se sitúan entre 10 - 49 UI/L.
- concentración de GGT: cantidad de GGT por L de sangre. Se expresa en UI/L. Los valores normales se sitúan entre 0 - 38 UI/L.
- concentración de FAL: cantidad de FAL por L de sangre. Se expresa en UI/L. Los valores normales se sitúan entre 46 – 116 UI/L
- concentración de bilirrubina total: cantidad de bilirrubina por dL de sangre. Se expresa en mg/dL. Los valores normales se sitúan entre 0,3 – 1,2 mg/dL.
- concentración de ferritina: cantidad de ferritina por L de sangre. Se expresa en µg/L. Los valores normales se sitúan entre 20 – 250 µg/L.
- concentración de hierro: cantidad de hierro por dL de sangre. Se expresa en µg/dL. Los valores normales se sitúan entre 65 – 175 µg/dL.

5.10.1.2.2. Variables histológicas

- Valor de la elastografía de transición (FibroScan®): variable cuantitativa continua, se expresa en kPa. La elastografía es una técnica que permite cuantificar la elasticidad hepática, que refleja el grado de rigidez o fibrosis hepática. Se ha medido en la semana 12 y/o 24 tras la finalización del tratamiento antiviral.

- Grado de fibrosis: variable cualitativa politómica. Hace referencia al grado de endurecimiento del tejido hepático y pérdida de elasticidad. Se ha evaluado en la semana 12 y/o 24 tras la finalización del tratamiento antiviral. Se clasifica en:
 - F0 – F1: valor de FibroScan® < 7,6 kPa
 - F2: valor de FibroScan® 7,6 kPa ≤ 9,5 kPa
 - F3: valor de FibroScan® 9,5 kPa ≤ 12 kPa
 - F4: valor de FibroScan® > 12 kPa
- Presencia de cirrosis: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Hace referencia a si el paciente se encuentra en la fase final de la enfermedad hepática crónica con fibrosis (F4) o no (F0-1, F2 y F3). Se ha analizado en la semana 12 y/o 24 tras la finalización del tratamiento antiviral.
- Valor de la escala Child-Pugh: variable cualitativa politómica. Es el sistema que se utiliza para determinar el pronóstico de la enfermedad hepática en pacientes con cirrosis. Se clasifica en clase A, B o C. Se ha evaluado en la semana 12 y/o 24 tras la finalización del tratamiento antiviral.
- Descompensación hepática: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Hace referencia al deterioro de la función hepática, presentándose ictericia, coagulopatía, ascitis, hemorragia varicosa (hipertensión portal) y encefalopatía hepática. Se ha estudiado durante todo el tratamiento y hasta la semana 12 y/o 24 una vez finalizado el mismo.
- Necesidad de trasplante hepático: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se define como la cirugía realizada para reemplazar un hígado deteriorado por uno sano proveniente de un donante. Se ha evaluado en la semana 12 y/o 24 tras la finalización del tratamiento antiviral.
- Permanencia en lista de espera de trasplante: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se ha revisado en la semana 12 y/o 24 tras la finalización del tratamiento antiviral.
- Desarrollo de carcinoma hepatocelular: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. El carcinoma hepatocelular es el tumor primario hepático más frecuente. Se ha evaluado en la semana 12 y/o 24 tras la finalización del tratamiento antiviral.
- Complicaciones relacionadas con la hepatopatía: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se han evaluado, en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento, las siguientes complicaciones:
 - varices esofágicas: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Hace referencia a la existencia de dilataciones venosas patológicas en la submucosa del esófago.

- hipertensión portal: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se define como presión elevada en el sistema venoso portal.
- ascitis: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se define como la acumulación patológica de líquido seroso en la cavidad peritoneal.
- esteatosis: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Consiste en la acumulación de grasa en las células hepáticas.
- peritonitis: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Hace referencia a la infección bacteriana del líquido ascítico en ausencia de un foco infeccioso intraabdominal susceptible de tratamiento quirúrgico.
- encefalopatía hepática (encefalopatía portosistémica): variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se define como un síndrome neuropsiquiátrico ocasionado con mayor frecuencia por una concentración intestinal elevada de proteínas o por un estrés metabólico agudo en pacientes con derivación portosistémica (como los cirróticos).
- esplenomegalia: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Consiste en el agrandamiento anormal del bazo.
- colelitiasis: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se define como la presencia de uno o varios cálculos en la vesícula biliar.
- colangitis: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Es la infección e inflamación de los conductos biliares.
- gastropatía por hipertensión portal: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se trata de una complicación tardía y secundaria de la hipertensión portal que se desencadena por trastornos circulatorios de la mucosa gástrica, disminuyendo los mecanismos defensivos y favoreciendo el daño de dicho tejido.
- Manifestaciones extrahepáticas: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Consisten en patologías extrahepáticas que aparecen debido a las alteraciones inmunológicas inducidas por el VHC, generalmente tras bastantes años de evolución de la infección. Son consecuencia del linfotropismo viral y de la capacidad de éste para estimular la proliferación de los linfocitos B. Se han evaluado, en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento las manifestaciones que se detallan a continuación:
 - púrpura trombocitopénica: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se trata de una enfermedad autoinmune que cursa con destrucción masiva de plaquetas, pudiendo ocasionar graves complicaciones hemorrágicas.

- síndrome antifosfolípido: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que provocan trastornos de la coagulación con alargamiento del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina, trombocitopenia y otras alteraciones.
- fibrosis pulmonar idiopática: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se define como la presencia de alveolitis, observándose concentraciones elevadas de neutrófilos y linfocitos en el lavado broncoalveolar.
- síndrome de Sjögren: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se caracteriza por la aparición de capilaritis linfocitaria en las glándulas lagrimales y salivares.
- liquen plano: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se trata de un trastorno benigno, que se caracteriza por la aparición de pápulas escamosas, violáceas y pruriginosas en las superficies flexoras, y lesiones reticulares blanquecinas en las mucosas y los genitales.
- porfiria cutánea tarda: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se caracteriza por la ausencia o disminución de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa en el hepatocito y otras células como las eritrocitarias, con la consiguiente acumulación de uroporfirinógeno.
- crioglobulinemia mixta: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se caracteriza por la precipitación de inmunoglobulinas en el suero a temperaturas inferiores a los 37 °C, probablemente ocasionada por una expansión monoclonal y policlonal de los linfocitos B.
- linfoma no Hodgkin de células B: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. La linfomagénesis producida por el VHC está relacionada con que este virus induce la activación policlonal de las células B, seguida de la interacción entre la proteína E2 y el receptor CD81. Además, la proteína del core del VHC produce la activación de la proteína STAT3, y, en consecuencia, estimula la expansión y modificaciones en la activación de células B.
- glomerulonefritis membranoproliferativa: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Se trata de una patología que presenta alteraciones típicas de la crioglobulinemia mixta (positividad del factor reumatoide, disminución de los niveles de complemento y pueden aparecer crioglobulinas en suero), hipoalbuminemia, proteinuria con rango nefróticos y valores aumentados de urea y creatinina (habitualmente de modo ligero). En la biopsia renal se observan depósitos de IgG, IgM y complemento.

5.10.2. VARIABLES INDEPENDIENTES

5.10.2.1. Características sociodemográficas y epidemiológicas basales de los pacientes

- Género: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de hombre o mujer.
- Edad: variable cuantitativa continua. Toma el valor de los años del paciente al inicio del tratamiento con AAD.
- Peso: variable cuantitativa continua. Toma el valor del peso del paciente al inicio del tratamiento con AAD. Se mide en kg.
- Altura: variable cuantitativa continua. Toma el valor de la altura del paciente al inicio del tratamiento con AAD. Se mide en m.
- IMC: toma el valor del peso del paciente al inicio del tratamiento con AAD. Se ha analizado como variable cuantitativa continua (expresada en kg/m^2) y también como variable cualitativa politómica, pudiendo tomar los siguientes valores:
 - $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$
 - $18,5 \leq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$
 - $25 \leq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$
 - $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$
 - desconocido
- Vía de contagio: variable cualitativa politómica. Hace referencia al modo por el que se contrajo la infección por VHC. Puede tomar los siguientes valores:
 - hemoderivados
 - accidente laboral
 - uso de drogas por vía parenteral
 - sexual
 - otras
 - desconocido
- Hábitos tóxicos: hace referencia al consumo de tabaco, alcohol y otras drogas en el momento de iniciar el tratamiento antiviral. Se trata de una variable cualitativa dicotómica, que toma valores de sí o no.
 - Consumo de alcohol en el momento de iniciar tratamiento antiviral: si /no.
 - Consumo de tabaco en el momento de iniciar tratamiento antiviral: si /no.
 - Consumo de otras drogas en el momento de iniciar tratamiento antiviral: si /no.
- Presencia de diabetes mellitus: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. En caso afirmativo, se indica si se trata de diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- Coinfección VIH: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no.

- Coinfección VHB: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. En caso afirmativo, también se indica el estado serológico:
 - HBSAg: positivo /negativo.
 - anti-HBc: positivo /negativo.
 - IgM-HBc: positivo /negativo.
- Otras comorbilidades: variable cualitativa dicotómica. Se define como la presencia de dos o más trastornos o enfermedades en el mismo paciente Toma valores de sí o no. En caso afirmativo, se indica la clasificación de la patología, según el CIE-10:
 - enfermedades infecciosas (excluyendo VIH y VHB)
 - neoplasias
 - enfermedades de la sangre y autoinmunes
 - alteraciones endocrinas, metabólicas y nutricionales (excluyendo diabetes)
 - enfermedades mentales
 - enfermedad del sistema nervioso central
 - enfermedad del sistema cardiovascular
 - enfermedad del sistema respiratorio
 - enfermedad del sistema digestivo
 - enfermedades de la piel y tejido subcutáneo
 - enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo
 - enfermedades del aparato genitourinario
 - afecciones originadas en el periodo perinatal
 - malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas
 - causas externas de morbilidad y mortalidad

5.10.2.2. Variables de laboratorio basales (hemograma, coagulación y bioquímica)

Las variables de laboratorio basales de los pacientes se han estudiado previo al inicio del tratamiento antiviral. Debido a que todas ellas se han definido y descrito en el punto “5.10.1.2.1. Variables de laboratorio”, en este apartado únicamente se enumeran:

- recuento de leucocitos
- concentración de hemoglobina
- recuento de plaquetas
- tiempo de protrombina
- INR
- concentración de glucosa
- concentración de creatinina sérica

- concentración de albúmina
- concentración de colesterol total
- concentración de AST
- concentración de ALT
- concentración de GGT
- concentración de FAL
- concentración de bilirrubina total
- concentración de ferritina
- concentración de hierro

5.10.2.3. Características histológicas basales

Las características histológicas basales de los pacientes, se han evaluado antes de iniciar el tratamiento con AAD. La mayoría de ellas ya se han definido y descrito anteriormente, en el punto “5.10.1.2.2.. Variables histológicas”. Por este motivo, en el apartado que se desarrolla a continuación únicamente se detallan aquellas variables no descritas con anterioridad, mientras que el resto solo se mencionan.

- Valor de la elastografía de transición (FibroScan®)
- Grado de fibrosis. Se clasifica en:
 - F0 – F1: valor de FibroScan® < 7,6 kPa
 - F2: valor de FibroScan® 7,6 kPa ≤ 9,5 kPa
 - F3: valor de FibroScan® 9,5 kPa ≤ 12 kPa
 - F4: valor de FibroScan® ≥ 12 kPa
- Presencia de cirrosis.
- Valor de la escala Child-Pugh.
- Descompensación hepática previa al inicio del tratamiento con AAD: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no. Hace referencia, previo al inicio de la terapia antiviral, al deterioro de la función hepática, presentándose ictericia, coagulopatía, ascitis, hemorragia varicosa (hipertensión portal) y encefalopatía hepática.
- Paciente descompensado al iniciar el tratamiento con AAD: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no.
- Necesidad de trasplante hepático.
- Paciente en lista de espera de trasplante: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no.

- Antecedentes de carcinoma hepatocelular: variable cualitativa dicotómica. Toma valores de sí o no.
- Complicaciones relacionadas con la hepatopatía. Se ha evaluado la presencia de las siguientes complicaciones:
 - varices esofágicas
 - hipertensión portal
 - ascitis
 - esteatosis
 - peritonitis
 - encefalopatía hepática (encefalopatía portosistémica)
 - esplenomegalia.
 - colelitiasis
 - colangitis
 - gastropatía por hipertensión portal
- Manifestaciones extrahepáticas. Se han estudiado las siguientes manifestaciones:
 - púrpura trombocitopénica
 - síndrome antifosfolípídico
 - fibrosis pulmonar idiopática
 - síndrome de Sjögren
 - liquen plano
 - porfiria cutánea tarda
 - crioglobulinemia mixta
 - linfoma no Hodgkin de células B
 - glomerulonefritis membranoproliferativa

5.10.2.4. Características virológicas basales:

- CV plasmática VHC (ARN-VHC): variable cuantitativa continua, que también se ha tratado como cuantitativa discreta, pudiendo tomar los valores < 800.000 UI/mL o ≥ 800.000 UI/mL. Se expresa en UI/mL. Hace referencia a la cantidad de partículas del VHC existentes en la sangre de un paciente con infección por dicho virus. La amplificación del ARN-VHC se ha realizado con equipo COBAS AmpliPrep y la PCR con COBAS Taqman.
- Genotipo viral VHC: variable cualitativa politómica. Toma los valores: 1a, 1b, 1 (no se especifica A o B), 2, 3, 4, 5, 6, coinfección. El genotipado se ha realizado con el equipo COBAS Taqman.

- Polimorfismo IL28B: variable cualitativa politómica. Toma los valores CC, CT, TT, no determinado. La presencia de 2 copias del alelo C (CC) en el polimorfismo de sentido único rs12979860 se asocia a una mejor respuesta al tratamiento antiviral.
- Polimorfismo Q80K: variable cualitativa politómica. Toma los valores: presente, ausente, no determinado. Se trata de un polimorfismo natural presente en el 25-39% de los genotipos 1a y se asocia con la resistencia a SMV.

5.10.2.5. Características farmacoterapéuticas:

- Esquema de tratamiento: variable cualitativa politómica. Se refiere a la combinación de antivirales empleada en el manejo de la HCC. Toma los siguientes valores:
 - SMV/RBV/PEG
 - SOF/RBV/PEG
 - SOF/RBV
 - SOF/LDV
 - SOF/LDV/RBV
 - SOF/SMV
 - SOF/SMV/RBV
 - SOF/DCV
 - SOF/DCV/RBV
 - OMV/PTV/Rtv/DSV
 - OMV/PTV/Rtv/DSV/RBV
 - OMV/PTV/Rtv/RBV
 - Otros
- Duración del tratamiento antiviral: variable cuantitativa discreta. Se define como el número de semanas transcurridas desde el inicio del tratamiento. Toma los siguientes valores: 8, 12, 24, otros.
- Tipo de paciente según la respuesta a tratamientos antivirales previos: variable cualitativa politómica. Hace referencia a la respuesta alcanzada con tratamientos antivirales frente al VHC empleados con anterioridad. Toma los siguientes valores:
 - *naïve*: paciente que no ha recibido tratamientos antivirales previamente.
 - *experienced*: paciente que ha recibido tratamientos antivirales previamente. Se clasifican en:
 - recaedor: paciente que alcanza CV indetectable tras finalizar el tratamiento y posteriormente registran la reaparición del VHC.

- respondedor parcial: paciente en el que la CV basal se reduce como mínimo el 99% (o 2 logaritmos) durante el tratamiento, sin alcanzar CV indetectable
 - respondedor nulo: paciente en el que, durante el tratamiento antiviral, la reducción de la CV es inferior al 99% (o 2 logaritmos) del nivel basal.
 - intolerante a tratamientos antivirales previos: paciente en el que se suspendió el tratamiento antiviral por efectos adversos.
- Número de tratamientos antivirales para la HCC recibidos previamente: variable cuantitativa discreta. Se define como el número de tratamientos para la infección por VHC recibidos previamente. Puede tomar los siguientes valores: 0, 1, 2, 3.
- Fármacos utilizados en tratamientos antivirales previos: variable cualitativa politómica. Se refiere a la combinación de antivirales empleada en procesos anteriores en el manejo de la HCC. Puede tomar los siguientes valores: BCV, DCV, DSV, LDV, OMV/PTV/Rtv, PEG, RBV, SMV, SOF, TLV.
- Modificaciones del tratamiento antiviral: variable cualitativa dicotómica. Hace referencia a cambios en el esquema de tratamiento prescrito. Se han evaluado durante la terapia antiviral. Toma valores de sí o no. En los casos afirmativos, se ha indicado la modificación realizada:
 - reducción dosis de RBV
 - aumento dosis de RBV
 - reducción dosis de PEG
 - aumento dosis de PEG
 - reducción dosis de AAD
 - aumento dosis de AAD
 - prolongación del tiempo de tratamiento antiviral
 - reducción del tiempo de tratamiento antiviral
- Suspensión precoz del tratamiento antiviral: variable cualitativa dicotómica. Indica la finalización del tratamiento antiviral antes de que transcurra la duración originariamente prescrita. Se ha evaluado durante la terapia antiviral. Toma valores de sí o no. En los casos afirmativos, se ha indicado el motivo de la suspensión:
 - efectos adversos
 - falta de eficacia
 - decisión del paciente
 - otros

- Tratamientos concomitantes: variable cuantitativa continua. Hace referencia a los fármacos prescritos para el manejo de otras comorbilidades que el paciente toma el tiempo durante el cual se prolonga el tratamiento antiviral. Los fármacos concomitantes que reciben los pacientes, además, se han clasificado atendiendo al código ATC (grupo terapéutico principal). También se han reflejado el inicio y la suspensión, a lo largo de la terapia antiviral, de fármacos concomitantes.
- Número de intervenciones farmacéuticas realizadas: variable cuantitativa continua. Hace referencia a las acciones llevadas a cabo por el farmacéutico para evitar un PRM. Se han clasificado atendiendo al código de impacto y de significación.
- Adherencia: variable cuantitativa continua. Hace referencia a la toma del medicamento correcto, con la dosificación y posología correctas y durante el tiempo indicado. Se ha evaluado durante el tratamiento antiviral, y de manera global una vez finalizado el mismo, mediante el recuento de la medicación sobrante y el registro de dispensaciones.

Respecto a la adherencia, es importante mencionar que este término ha comenzado a utilizarse con más frecuencia en los últimos años en la literatura relacionada con la HCC. En el documento consenso de 2002 sobre el manejo de la hepatitis C del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, afirma que “la adherencia del paciente es fundamental para el éxito” del tratamiento de la HCC y recomienda a los profesionales sanitarios fomentarla mediante un enfoque individualizado del paciente, en el que se tengan en cuenta los efectos secundarios de los fármacos, la depresión y el abuso de sustancias (64). Por otro lado, hay que destacar que el significado de no adherencia a los tratamientos frente al VHC difiere a menudo del utilizado en la literatura del VIH. Cuando se habla de tratamientos frente al VHC, la falta de adherencia hace referencia principalmente a reducciones de la dosis por el médico debido a los efectos secundarios y a la discontinuación precoz del tratamiento, por lo que sería más correcto utilizar el término persistencia.

En un estudio de 2002, en el que se evaluó el efecto de la adherencia a la terapia combinada con PEG y RBV en la RVS (consideraron la cantidad de fármaco administrado, teniendo en cuenta la cantidad de fármaco dispensado y devuelto por el paciente, así como el diario del paciente) se estableció la “regla 80/80/80”: cumplirla significaba recibir una dosis de RBV mayor o igual al 80% de la teórica estimada, una dosis de PEG mayor o igual al 80% de la teórica estimada y haber sido tratados al menos el 80% de la duración estimada del tratamiento. La selección del corte del 80% se justificó considerando que era un umbral de adherencia ampliamente utilizado en el VIH y en otras patologías crónicas. Los resultados de este estudio reflejan una mayor RVS en los pacientes que cumplieron la regla (65). Estudios más recientes

recomiendan utilizar el término "exposición al fármaco", que engloba tres conceptos: persistencia (duración del tratamiento), adherencia (porcentaje de las dosis prescritas) y reducción de dosis (porcentaje de dosis original o teórica administrada) (66).

Los estudios sobre adherencia al tratamiento en pacientes diagnosticados de HCC son escasos, y la mayor parte de ellos hacen referencia a la biterapia con PEG y RBV. En algunos de estos estudios se evalúa la influencia de la omisión de dosis de PEG y RBV en conseguir la RVS, sin tener en cuenta las reducciones de dosis o la finalización temprana del tratamiento. Muchos de estos estudios no informan de la relación entre adherencia y respuesta al tratamiento; no obstante, en algún caso sí se encontró relación estadísticamente significativa entre buena adherencia y la supresión de la CV, así como una RVS más temprana (66). De igual manera, los estudios de adherencia con triple terapia con BCV y TLV son limitados. Los resultados de los escasos estudios dosis-adherencia publicados reflejan que la adherencia oscila entre el 66-89% y que el promedio intervalo de dosis de adherencia varía entre el 5-53%. En los ensayos clínicos de TLV no se notificaron datos de adherencia. Por el contrario, los ensayos clínicos con BCV sugirieron que la adherencia es fundamental en aquellos pacientes que ya habían recibido tratamiento para el VHC: éstos demostraron tasas menores de RVS si la adherencia era inferior al 60% (considerando el intervalo de dosis) (67). Actualmente no existe un estándar aceptado de lo que se considera una adherencia óptima en los tratamientos de la HCC. Hasta ahora, habitualmente se ha seleccionado el 80% como corte para clasificar a los pacientes como adherentes o no. Pocos estudios son los que justifican la elección de un corte del 85%, por encima del cual se percibe que la RVS se mantiene constante (68,69). A pesar de todo esto, debido a la relativamente reciente comercialización de los nuevos AAD, resulta difícil establecer en qué medida el nivel de adherencia condiciona la respuesta al tratamiento y las probabilidades de curación ya que las características no modificables asociadas al virus, al paciente y al tratamiento son factores muy determinantes en la respuesta positiva o no al tratamiento. Sin embargo, está claro que el grado de adherencia al tratamiento es el único factor en el que el paciente puede influir de cara al éxito de su tratamiento.

Existen varios métodos para medir la adherencia al tratamiento, y deben combinarse para recabar la mayor información posible, ya que todos ellos presentan deficiencias (70) (Tabla 3):

- métodos objetivos directos: utilización de técnicas de laboratorio para medir niveles de fármacos o metabolitos, habitualmente en líquidos biológicos (sangre, orina).

- métodos objetivos indirectos: valoran la adherencia a partir de las circunstancias que se relacionan con el grado de control de la enfermedad. Los más utilizados son el recuento de la medicación sobrante, la asistencia a citas programadas, valoración de la eficacia terapéutica alcanzada y valoración de los efectos adversos de los medicamentos.
- métodos subjetivos indirectos: emplean cuestionarios, técnicas de entrevista, el juicio médico y la impresión clínica.

Tabla 3. Métodos de evaluación de la adherencia farmacoterapéutica.

Métodos	Técnicas empleadas	Ventajas	Inconvenientes	Observaciones
Directos	Determinación de fármacos, metabolitos o marcadores biológicos en muestras biológicas.	Medida objetiva.	Variabilidad individual. Método caro. No aplicable a la práctica clínica diaria.	Se utiliza en los ensayos clínicos.
	Entrevista.	Método sencillo, fácil de aplicar, barato.	Diferentes resultados según los cuestionarios usados.	Test de Batalla, test de Morinsky-Green, cuestionario de "Comunicación del autocumplimiento", cuestionario de adherencia "SMAQ".
Indirectos	Recuento de las formas farmacéuticas sobrantes.	Método más objetivo.	Requiere tiempo. No detecta si el paciente toma la pauta correctamente.	Se utiliza en los ensayos clínicos
	Control de la dispensación.	Método sencillo, fácil de aplicar.	No detecta si el paciente toma la pauta correctamente.	Puede completar otros métodos.
	Monitorización electrónica.	Método más objetivo.	Necesita un aparato. Método caro. No aplicable a la práctica clínica.	Se utiliza en los ensayos clínicos.
	Control del resultado terapéutico	Método sencillo, fácil de aplicar.	Interfieren otras causas de mal resultado terapéutico.	Se utiliza en los ensayos clínicos.

5.11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización de este estudio fue aprobada por la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Anexo I).

El desarrollo de este trabajo no ha implicado riesgos añadidos al paciente respecto a los inherentes al manejo de su patología en la práctica clínica habitual.

Para asegurar el cumplimiento de la Ley de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (71), así como para asegurar una adecuada explotación de los mismos, los datos se han recogido en una base de datos Access® Microsoft Office 2010 (diseñada para tal fin por el Departamento de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid) y se han integrado en el Sistema de Gestión de Datos de dicho centro.

5.12. MÉTODOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) versión 20.0 para Windows®. Los valores de $p < 0,05$ se han considerado estadísticamente significativos.

Se ha realizado un estudio descriptivo de las variables cuantitativas, que se han descrito mediante la media y su desviación estándar (DE) o la mediana y rango intercuartílico (IQ) en caso de asimetría. Las variables cualitativas se han recogido con su distribución de frecuencias y se han expresado en porcentaje.

De forma previa a la aplicación de las pruebas de hipótesis, se ha comprobado la normalidad de las variables con la prueba de Kolmogórov-Smirnov ($n \geq 30$) y Saphiro-Wilk ($n < 30$) y los supuestos de aplicación de cada una de las pruebas utilizadas.

La variable de efectividad del tratamiento ha sido la consecución de RVS. Se han comparado las variables basales frente a las de la semana 12 y 24 post-tratamiento en los pacientes que habían alcanzado RVS, para conocer la influencia de los AAD en ellas. Para estudiar la relación entre las variables categóricas se ha utilizado la prueba de Chi-Cuadrado y el Estadístico Exacto de Fisher en el caso de incumplimiento del supuesto de aplicación (frecuencia ≥ 5). Para estudiar las diferencias entre variables cuantitativas en diseños de medidas repetidas se utilizó t de Student (T-Test), la prueba no paramétrica de Wilcoxon y el ANOVA (medidas repetidas) para más de dos variables.

Además, se ha llevado a cabo un análisis de regresión logística univariante de las variables basales demográficas y epidemiológicas, de aquellas dependientes del virus, las bioquímicas y hematológicas, las histológicas y las dependientes del tratamiento, con objeto de conocer las que son predictivas de respuesta y las que lo son de no respuesta. Para evaluar los factores basales predictivos de la efectividad del tratamiento se ha analizado la asociación de las variables cualitativas mediante la el test Chi-Cuadrado de Pearson y el Estadístico Exacto de Fisher en el caso de incumplimiento del supuesto de aplicación (frecuencia ≥ 5). Para estudiar la relación entre variables cuantitativas se ha aplicado el Coeficiente de Correlación de Pearson y la Rho de Spearman para variables no normales. Para estudiar la relación entre variables cuantitativas y categóricas se ha utilizado la t de Student (T-Test), la prueba no paramétrica de Mann-Whitney y el análisis de la variancia ANOVA (para datos independientes) con la corrección de Bonferroni o de Games-Howel según el cumplimiento de la homogeneidad de variancias (prueba de Levene).

Adicionalmente, se ha llevado a cabo un análisis de regresión logística multivariante con aquellas variables que resultaron ser estadísticamente significativas en el resultado univariante, empleando el método por pasos hacia delante (razón de verosimilitud) con criterios de probabilidad para entrar de 0,05 y probabilidad para salir de 0,10.

Mediante el cálculo de las Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC95%) se ha realizado el estudio del riesgo, tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Durante el período de estudio han recibido tratamiento con los AAD a estudio 343 pacientes, y se han iniciado 350 tratamientos diferentes.

Tabla 4. Características demográficas, antropométricas y epidemiológicas basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Características de los pacientes (N ^a = 350)	Frecuencia (Porcentaje)
Sexo	225 (64,3%)
– Hombres	125 (35,7%)
– Mujeres	
IMC (kg/m ²)	
– ≤ 18,5	12 (3,4%)
– 18,5 ≤ 25	142 (40,6%)
– 25 ≤ 30	114 (32,6%)
– ≥ 30	38 (10,8%)
– Desconocido	44 (12,6%)
Diabetes	47 (13,4%)
Coinfección VIH	101 (28,9%)
Coinfección VHB	
– Hepatitis B crónica	5 (1,4%)
– Hepatitis B resuelta	139 (39,7%)
Hábitos tóxicos	
– Tabaco	145 (41,4%)
– Alcohol	51 (14,6%)
– Otros tóxicos	26 (7,4%)
Otras comorbilidades	
– Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	13 (3,7%)
– Neoplasias	2 (0,6%)
– Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	36 (10,3%)
– Alteraciones endocrinas, metabólicas, nutricionales	90 (25,7%)
– Trastornos mentales y del comportamiento	83 (23,7%)
– Enfermedad del sistema nervioso	8 (2,3%)
– Enfermedades del oído y de la apófisis mastoideas	6 (1,7%)
– Enfermedades del sistema circulatorio	82 (23,4%)
– Enfermedades del sistema respiratorio	33 (9,4%)
– Enfermedades del sistema digestivo	50 (14,3%)
– Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo	18 (5,1%)
– Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	34 (9,7%)
– Enfermedades del aparato genitourinario	34 (9,7%)
– Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	1 (0,3%)
– Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otro punto	2 (0,6%)

^aN representa el número de pacientes tratados, considerando que si alguno de ellos no alcanzó respuesta viral sostenida y recibió de nuevo un esquema diferente que incorporase antivirales de acción directa, los datos se manejaron como si se tratara de un nuevo paciente.

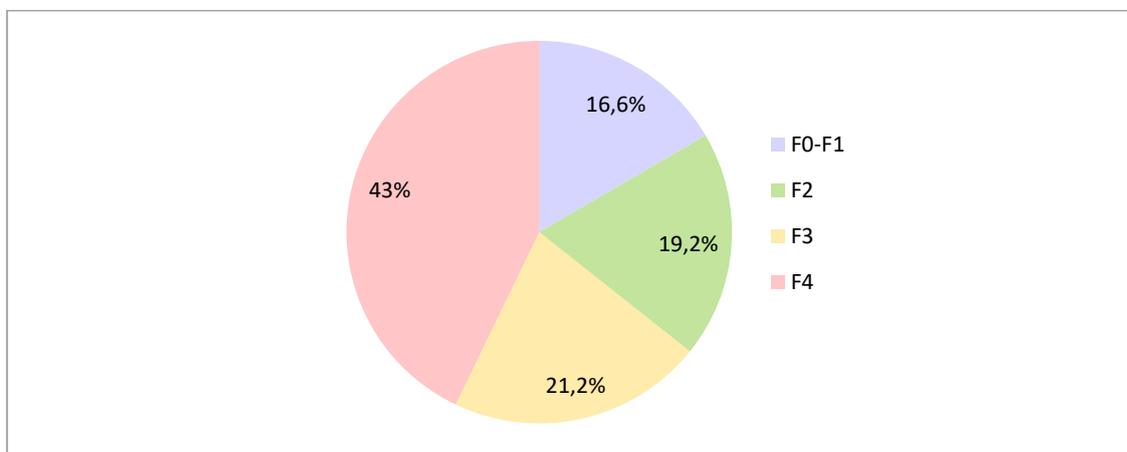
IMC: índice de masa corporal; VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida; VHB: virus de la hepatitis B

El hecho de que el número de tratamientos realizados sea superior al número de pacientes tratados se debe a que algunos sujetos presentaron recidiva de la infección o registraron efectos adversos que obligaron a suspender la terapia antiviral y fueron retratados con un esquema distinto.

La edad media de los pacientes que recibieron tratamiento fue 53,7 años, con una DE de 10,8 años. El IMC medio fue $25,3 \pm 4,4$ kg/m². Las características demográficas, antropométricas y epidemiológicas basales del estudio se resumen en la Tabla 4. En el 68% de los casos (238/350 pacientes) la transmisión del VHC se había producido por vía parenteral: 47,7% uso de drogas por vía parenteral, 17,4% hemoderivados, 1,7% tatuajes, 0,9% intervenciones odontológicas, 0,3% accidente laboral. Habían contraído la infección por vía sexual 1,1% pacientes y por transmisión vertical 0,6% pacientes. Se desconoce cómo adquirieron la infección el 30,3% de los pacientes. En cuanto a los hábitos tóxicos en el momento de iniciar tratamiento (Tabla 4), el 41,4% de los pacientes eran fumadores, el 14,6% consumía alcohol de manera habitual y el 7,4% consumía otros tóxicos. Presentaban coinfección por VIH el 28,9% de los pacientes (Tabla 4). El 1,4% de los sujetos padecía infección crónica por VHB, mientras que en el 39,4% la infección era pasada. El 13,4% de los pacientes eran diabéticos (43/350 tipo 2, 4/350 tipo 1). Además, el 70,3% (246/350) de ellos presentaba otras comorbilidades diferentes a las mencionadas anteriormente, siendo las más frecuentes las alteraciones endocrinas, metabólicas y nutricionales (25,7%), seguidas de los trastornos mentales y del comportamiento (23,7%) y de las enfermedades del sistema circulatorio (23,4%).

Atendiendo a las características histológicas basales de los pacientes, la mediana del valor del FibroScan® fue 11,1 [8,2– 17,1] kPa, siendo cirróticos el 43% de los sujetos incluidos en el estudio (Figura 5).

Figura 5. Distribución del grado de fibrosis hepática basal de los pacientes incluidos en el estudio.



Ningún paciente se había sometido a un trasplante hepático previo a iniciar el tratamiento; sin embargo, 3 pacientes estaban en lista de espera de trasplante hepático. En cuanto a la existencia de complicaciones relacionadas con la hepatopatía, éstas estaban presentes en el 31,4% de los sujetos (Tabla 5). El 4,9% de los pacientes presentaba manifestaciones extrahepáticas del VHC en el momento de iniciar el tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5. Características histológicas basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Características histológicas (N ^a = 350*)	Frecuencia (Porcentaje)
Fibrosis	
– F0 – F1 (< 7,6 kPa)	58 (16,6%)
– F2 (7,6 kPa ≤ 9,5 kPa)	67 (19,2%)
– F3 (9,5 kPa ≤ 12 kPa)	74 (21,2%)
– ≥ 12 kPa	150 (43%)
Child-Pugh	
– A5	125(83,3%)
– A6	11(7,3%)
– B7	6(4%)
– B8	4(2,7%)
– B9	1(0,7%)
– C10	2(1,3%)
– C13	1(0,7%)
Complicaciones relacionadas con la hepatopatía	110 (31,4%)
– Varices esofágicas	19 (5,4%)
– Hipertensión portal	30 (8,6%)
– Ascitis	10 (2,9%)
– Esteatosis	42 (12%)
– Peritonitis	1 (0,3%)
– Encefalopatía hepática	4 (1,1%)
– Esplenomegalia	42 (12%)
– Colelitiasis	14 (4%)
– Colangitis	1 (0,3%)
– Gastropatía por hipertensión portal	6 (1,7%)
Presencia de manifestaciones extrahepáticas	17 (4,6%)
– Púrpura trombocitopénica	8 (2,3%)
– Porfiria cutánea tarda	4 (1,1%)
– Crioglobulinemia mixta	3 (0,9%)
– Linfoma no Hodgkin de células B	1 (0,3%)
– Glomerulonefritis membranoproliferativa	1 (0,3%)

^aN representa el número de pacientes tratados, considerando que, si alguno de ellos no alcanzó RVS y recibió de nuevo un esquema diferente que incorporase AAD, los datos se manejaron como si se tratara de un nuevo paciente.

*Excepto en: Fibrosis, donde N = 349 (no se dispone de los datos de fibrosis de un paciente ya que no se realizó biopsia ni FibroScan[®] por obesidad) y Child Pugh, donde N = 150 (en esta variable se consideran sólo los pacientes F4).

Respecto a los parámetros analíticos, es importante destacar que los niveles de enzimas hepáticas estaban por encima del valor normal (Tabla 6).

Tabla 6. Datos analíticos basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Parámetro analítico	Media ± DE	Parámetro analítico	Media ± DE
Leucocitos (células/mL)	6.822 ± 2.289	Albúmina (g/dL)	4,4 ± 0,5
Hemoglobina (g/dL)	15 ± 1,8	AST (UI/L)	64 ± 46
Plaquetas (células/mL)	181.710 ± 72.031	ALT (UI/L)	76 ± 64
Tiempo de protrombina (s)	13,7 ± 1,25	GGT (UI/L)	110 ± 85
INR	1,04 ± 0,19	FAL (UI/L)	83 ± 37
Glucosa (mg/dL)	102 ± 30	Bilirrubina total (mg/dL)	0,8 ± 0,7
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,3	Ferritina (mcg/L)	321 ± 130
Colesterol total (mg/dL)	164 ± 34	Hierro (mcg/dL)	118 ± 51

DE: desviación estándar.

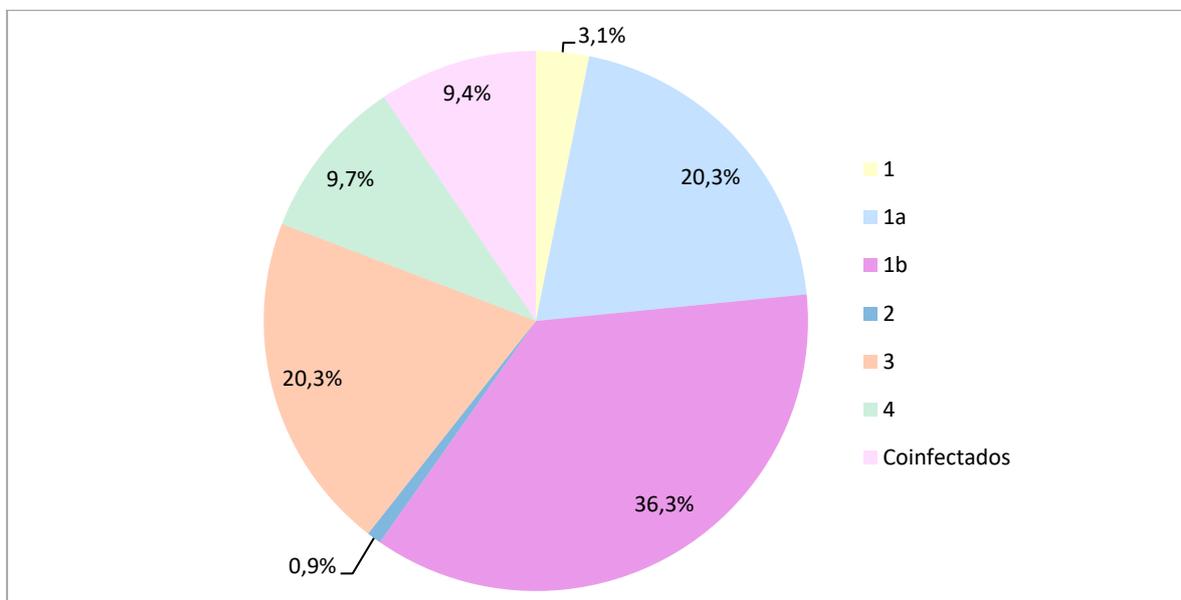
Tabla 7. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio relacionadas con el virus de la hepatitis C.

Características virológicas (N ^a = 350*)	Frecuencia (Porcentaje)
Carga viral (UI/mL)	
– <800.000	110 (31,4%)
– ≥ 800.000	240 (68,6%)
Pacientes mono infectados: genotipos	
– 1	317 (90,6%)
– 1a	11 (3,1%)
– 1b	71 (20,3%)
– 2	127 (36,3%)
– 3	3 (0,9%)
– 4	71 (20,3%)
– 4	34 (9,7%)
Pacientes coinfectados: genotipos	33 (9,4%)
– 1/3	1 (0,3%)
– 1/4	1 (0,3%)
– 1A/1B	18 (5,1%)
– 1A/3	1 (0,3%)
– 1A/4	11 (3,1%)
– 1A/1B/3	1 (0,3%)
Polimorfismo IL-28B	
– CC	64 (18,2%)
– CT	101 (28,9%)
– TT	26 (7,4%)
– No determinado	159 (45,4%)
Polimorfismo Q80K	
– Presente	20 (5,7%)
– Ausente	6 (1,7%)
– No determinado	324 (92,6%)

*N representa el número de pacientes tratados, considerando que, si alguno de ellos no alcanzó RVS y recibió de nuevo un esquema diferente que incorporase AAD, los datos se manejaron como si se tratara de un nuevo paciente.

La CV basal mediana fue 1.628.067 [615.034 – 3.602.905], siendo superior a 800.000 UI/mL en el 68,6% de los pacientes. El 90,6% de los pacientes presentaba infección por VHC de un único genotipo; el 9,4% restante presentaba coinfección por genotipos distintos del VHC (Tabla 7, Figura 6). El polimorfismo de la IL28B más frecuente fue CT (28,9%).

Figura 6. Distribución de la población a estudio según el genotipo viral.



Desde un punto de vista farmacoterapéutico, el 73,7% de los pacientes eran *naïve* al tratamiento para el VHC. En el grupo de los pacientes “*experienced*”, 2/92 pacientes habían recibido tratamiento con AAD de primera generación (uno de ellos había recibido BOC y otro TLV) y 6/92 con AAD de segunda generación (Tabla 8).

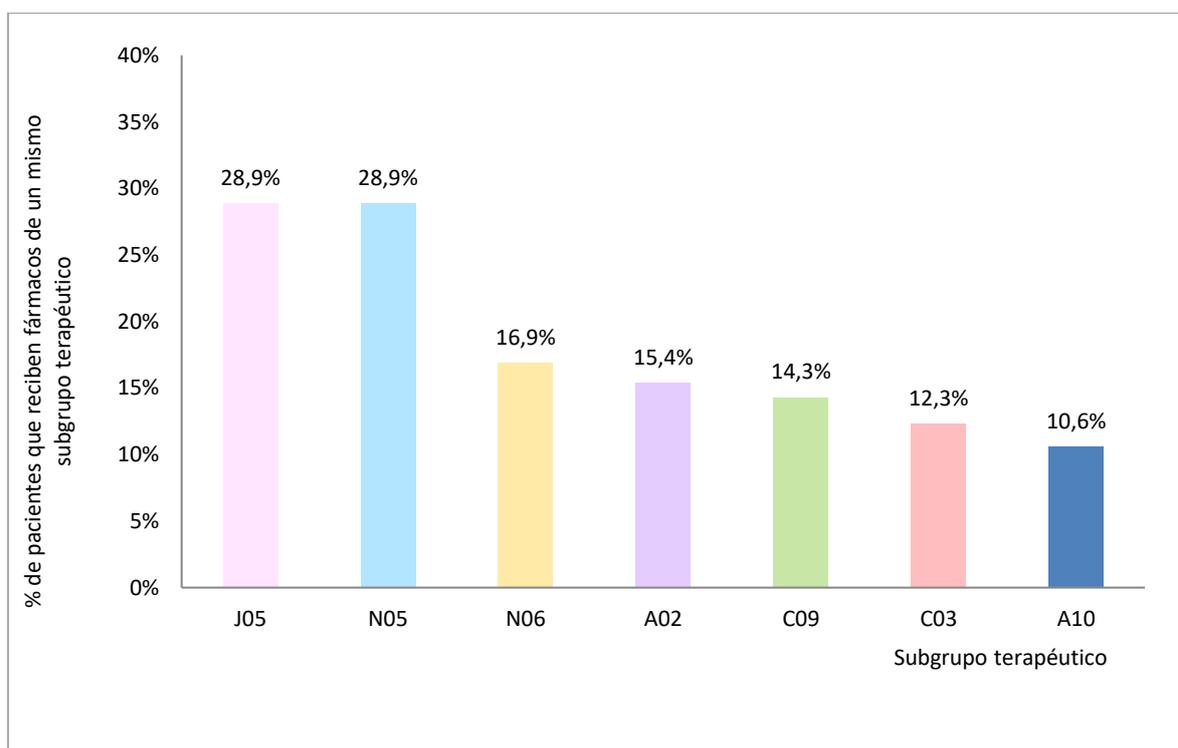
Por otro lado, el 74% de los pacientes recibía otros tratamientos en el momento de iniciar la terapia con AAD, siendo 4 [2 – 6] la mediana [rango intercuartílico] de fármacos recibidos concomitantemente. Los fármacos más frecuentemente prescritos, clasificados según el código ATC fueron antiinfecciosos para uso sistémico, medicamentos para el sistema nervioso, medicamentos para el sistema digestivo y metabolismo y medicamentos para el sistema circulatorio (Figura 7).

Tabla 8. Datos farmacoterapéuticos basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Datos farmacoterapéuticos basales (N ^a = 350*)	Frecuencia (Porcentaje)
Pacientes <i>naïve</i>	258 (73,7%)
Pacientes <i>experienced</i>	92 (26,3%)
Número de tratamientos previos recibidos	
– 1	71 (20,3%)
– 2	17 (4,9%)
– 3	4 (1,1%)
Fármacos recibidos por los pacientes <i>experienced</i>	
– Interferon o peginterferon	91 (26%)
– Ribavirina	82 (23,4%)
– Boceprevir	1 (0,3%)
– Telaprevir	1 (0,3%)
– Sofosbuvir	3 (0,9%)
– Sofosbuvir/Ledipasvir	1 (0,3%)
– Simeprevir	5 (1,4%)
Respuesta a tratamientos previos	
– No respondedores	29 (8,3%)
– Suspensión por efectos adversos	23 (6,6%)
– Respondedores parciales	20 (5,7%)
– Recaedores	12 (3,4%)
– Desconocidos	5 (1,4%)

^aN representa el número de pacientes tratados, considerando que, si alguno de ellos no alcanzó RVS y recibió de nuevo un esquema diferente que incorporase AAD, los datos se manejaron como si se tratara de un nuevo paciente.

Figura 7. Fármacos concomitantes al tratamiento antiviral más frecuentemente pautados, según el código ATC (nivel subgrupo terapéutico). En el eje de abscisas se representan los grupos de fármacos prescritos con una frecuencia superior al 10%, atendiendo al código ATC (nivel: subgrupo terapéutico). En el eje de ordenadas se representa el porcentaje de pacientes que reciben los fármacos de cada subgrupo terapéutico.



6.2 PAUTAS DE TRATAMIENTO

Se evaluaron un total de 350 pautas de tratamiento, correspondientes a 343 pacientes diferentes.

Se prescribieron 13 regímenes terapéuticos distintos, variando la duración del tratamiento entre 8 y 48 semanas (Tabla 9, Figura 8, Figura 9). La distribución poco homogénea de los tratamientos puede explicarse por la comercialización escalonada de los diferentes fármacos y por el ajuste de los tratamientos a lo descrito en las guías clínicas vigentes, atendiendo a las características individuales de cada paciente.

Tabla 9. Esquemas de tratamiento prescritos y duración.

Esquema farmacoterapéutico (N ^a = 350)	Cualquier duración	8 semanas	12 semanas	24 semanas	48 semanas
SMV/RBV/PEG, n(%)	10 (2,9%)	-	-	8 (2,3%)	2 (0,6%)
SOF/RBV/PEG, n(%)	7 (2%)	-	6 (1,7%)	1 (0,3%)	-
SOF/RBV*, n(%)	9 (2,6%)	-	6 (1,7%)	2 (0,6%)	-
SOF/LDV, n(%)	133 (38%)	31 (8,9%)	84 (24%)	18 (5,1%)	-
SOF/LDV/RBV, n(%)	55 (15,7%)	1 (0,3%)	47 (13,4%)	7 (2%)	-
SOF/SMV, n(%)	18 (5,1%)	-	17 (4,8%)	1 (0,3%)	-
SOF/SMV/RBV, n(%)	5 (1,4%)	-	5 (1,4%)	-	-
SOF/DCV*, n(%)	41 (11,7%)	-	35 (10%)	5 (1,4%)	-
SOF/DCV/RBV, n(%)	7 (2%)	-	3 (0,9%)	4 (1,1%)	-
OMV/PTV/Rtv/DSV, n(%)	32 (9,1%)	-	32 (9,1%)	-	-
OMV/PTV/Rtv/DSV/RBV, n(%)	25 (7,1%)	-	18 (5,1%)	7 (2%)	-
OMV/PTV/Rtv/RBV, n(%)	7 (2%)	-	3 (0,9%)	4 (1,1%)	-
OMV/PTV/Rtv/SOF/RBV, n(%)	1 (0,3%)	-	-	1 (0,3%)	-

^aN representa el número de pacientes tratados, considerando que, si alguno de ellos no alcanzó respuesta viral sostenida y recibió de nuevo un esquema diferente que incorporase antivirales de acción directa, los datos se manejan como si se tratara de un nuevo paciente.

*En el 0,3% de los pacientes se prescribió tratamiento durante 16 semanas.

SMV: simeprevir; RBV: ribavirina; PEG: peginterferon; SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; DCV: daclatasvir; OMV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; Rtv: ritonavir; DSV: dasabuvir.

Figura 8. Distribución de la duración de los esquemas de tratamiento antiviral prescritos.

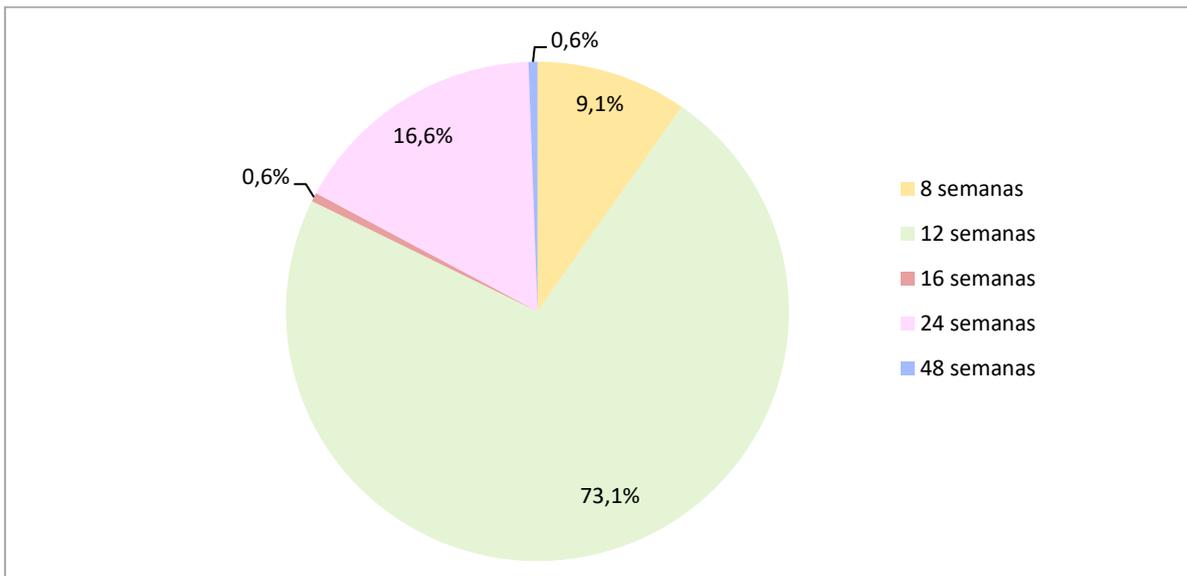
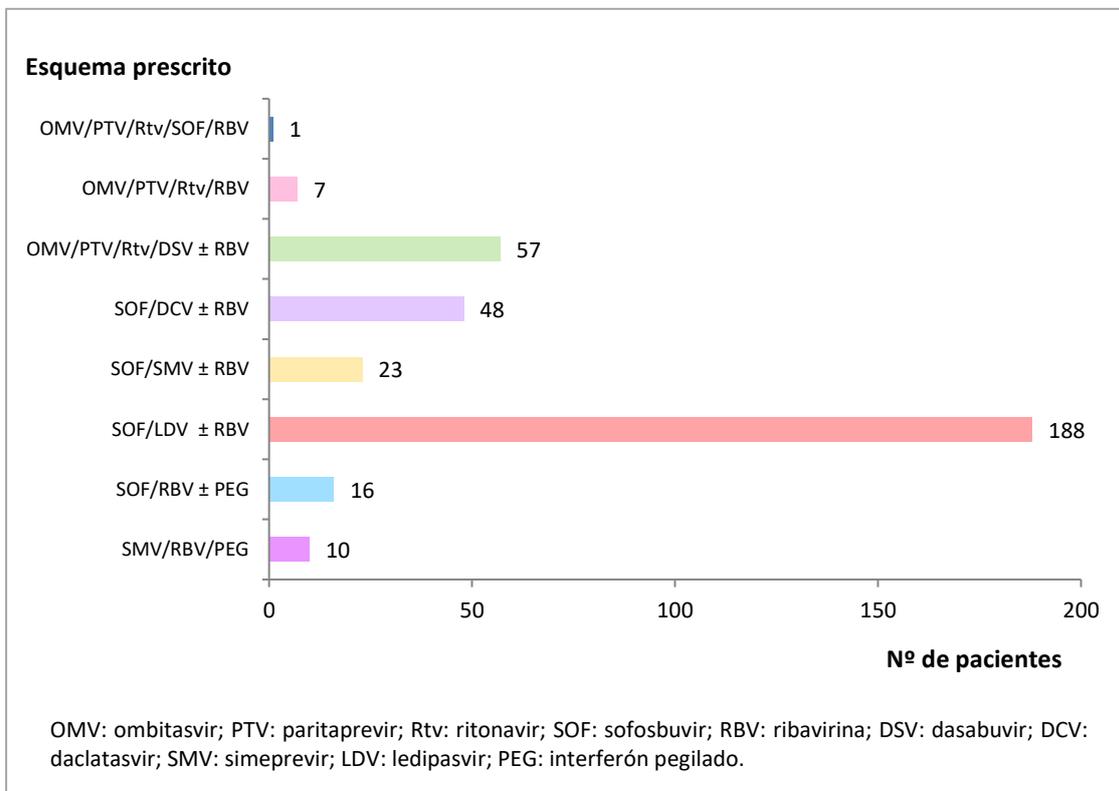


Figura 9. Combinaciones de antivirales prescritas, con o sin ribavirina y/o interferón pegilado. En el eje de abscisas se representa el número de pacientes que reciben cada tratamiento. En el eje de ordenadas, se representan los regímenes farmacoterapéuticos prescritos.



6.3 DISTRIBUCIÓN DE PAUTAS SEGÚN EL GENOTIPO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

En el periodo de estudio el esquema más frecuentemente prescrito fue SOF/LDV ± RBV para los genotipos 1, 1A, 1B, y 4. Para el genotipo 3 fue la combinación SOF/DCV y para el genotipo 2, la combinación SOF/RBV. Estos resultados concuerdan con las recomendaciones de las guías clínicas vigentes en el momento de la realización del estudio (Tabla 10).

Tabla 10. Esquemas farmacoterapéuticos prescritos según el genotipo viral.

Esquema farmacoterapéutico (^a N = 350)	G1	G1A	G1B	G2	G3	G4	Coinfección*
SMV/RBV/PEG, n(%)	-	-	8 (2,3%)	-	-	2 (0,6%)	-
SOF/RBV/PEG, n(%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	-	4 (1,1%)	-	-
SOF/RBV, n(%)	-	-	-	3 (0,9%)	6 (1,7%)	-	-
SOF/LDV, n(%)	6 (1,7%)	41 (11,7%)	51 (14,6%)	-	-	18 (5,1%)	17 (4,9%)
SOF/LDV/RBV, n(%)	3 (0,9%)	9 (2,6%)	16 (4,6%)	-	15 (4,3%)	5 (1,4%)	7 (2%)
SOF/SMV, n(%)	-	5 (1,4%)	11 (3,1%)	-	-	1 (0,3%)	1 (0,3%)
SOF/SMV/RBV, n(%)	-	2 (0,6%)	2 (0,6%)	-	-	-	1 (0,3%)
SOF/DCV, n(%)	-	-	-	-	39 (11,1%)	-	2 (0,6%)
SOF/DCV/RBV, n(%)	-	-	-	-	7 (2%)	-	-
OMV/PTV/Rtv/DSV, n(%)	-	-	30 (8,3%)	-	-	-	2 (0,6%)
OMV/PTV/Rtv/DSV/RBV, n(%)	1 (0,3%)	13 (3,7%)	8 (2,3%)	-	-	-	3 (0,9%)
OMV/PTV/Rtv/RBV, n(%)	-	-	-	-	-	7 (2%)	-
OMV/PTV/Rtv/SOF/RBV, n(%)	-	-	-	-	-	1 (0,3%)	-

^aN representa el número de pacientes tratados, considerando que, si alguno de ellos no alcanzó respuesta viral sostenida y recibió de nuevo un esquema diferente que incorporase antivirales de acción directa, los datos se manejan como si se tratara de un nuevo paciente.

G: genotipo viral; SMV: simeprevir; RBV: ribavirina; PEG: peginterferon; SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; DCV: daclatasvir; OMV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; Rtv: ritonavir; DSV: dasabuvir.

6.4 DISTRIBUCIÓN DE PAUTAS SEGÚN EL GRADO DE FIBROSIS HEPÁTICA

SOF/LDV ± RBV ha sido el régimen de tratamiento más frecuentemente prescrito, independientemente del grado de fibrosis (Tabla 11). Tras este esquema, en los pacientes con fibrosis F0-F1, F2 y F3 el que más se repitió fue la combinación SOF/DCV ± RBV. En el caso de los pacientes F4, fue el esquema SOF/SMV ± RBV, debido probablemente a que los pacientes F4 fueron en general los que tuvieron acceso inicialmente a los nuevos tratamientos con AAD.

Tabla 11. Esquemas farmacoterapéuticos prescritos según el grado de fibrosis hepática.

Esquema ^a (N = 350)	F0-F1	F2	F3	F4 [‡]
SMV/RBV/PEG, n(%)	-	2 (0,6%)	4 (1,1%)	4 (1,1%)
SOF/RBV/PEG, n(%)	2 (0,6%)	-	-	5 (1,4%)
SOF/RBV, n(%)	4 (1,1%)	-	1 (0,3%)	4 (1,1%)
SOF/LDV, n(%)	22 (6,3%)	31 (8,9%)	35 (10%)	45 (12,9%)
SOF/LDV/RBV, n(%)	2 (0,6%)	8 (2,3%)	8 (2,3%)	37 (10,6%)
SOF/SMV, n(%)	-	2 (0,6%)	2 (0,6%)	14 (4%)
SOF/SMV/RBV, n(%)	-	-	-	5 (1,4%)
SOF/DCV, n(%)	17 (4,9%)	5 (1,4%)	10 (2,9%)	8 (2,3%)
SOF/DCV/RBV, n(%)	1 (0,3%)	-	-	6 (1,7%)
OMV/PTV/Rtv/DSV, n(%)	5 (1,4%)	13 (3,7%)	9 (2,6%)	5 (1,4%)
OMV/PTV/Rtv/DSV/ RBV, n(%)	4 (1,1%)	6 (1,7%)	3 (0,9%)	12 (3,4%)
OMV/PTV/Rtv/RBV, n(%)	1 (0,3%)	-	2 (0,6%)	4 (1,1%)
OMV/PTV/Rtv/SOF/ RBV, n(%)	-	-	-	1 (0,3%)

^aN representa el número de pacientes tratados, considerando que, si alguno de ellos no alcanzó RVS y recibió de nuevo un esquema diferente que incorporase AAD, los datos se manejaron como si se tratara de un nuevo paciente.

[‡]No se dispone de los datos de fibrosis de un paciente ya que no se realizó biopsia ni FibroScan® por obesidad. SMV: simeprevir; RBV: ribavirina; PEG: peginterferon; SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; DCV: daclatasvir; OMV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; Rtv: ritonavir; DSV: dasabuvir.

6.5 EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

En el análisis por intención de tratar, la tasa de RVS fue del 94% (IC95%: 91%-96%) (329/350 pacientes alcanzaron RVS). No alcanzaron RVS 17/350 (5,1%) pacientes (2/350 fueron éxitos antes de finalizar el tratamiento). No se dispone de datos de RVS post-tratamiento en 4/350 (0,9%) pacientes de nuestro trabajo, debido a que se perdió el seguimiento (no acudieron a las consultas post-tratamiento una vez finalizado el mismo). Excluyendo a estos 4 pacientes, la tasa de RVS ha sido del 95,1%.

Es importante destacar que uno de los pacientes que había negativizado la CV en la semana 12 post-tratamiento, presentó una reactivación del VHC en la semana 24 post-tratamiento.

Con estas tasas de respuesta globales se analizó la respuesta por tratamiento recibido, para valorar su efectividad (Tabla 12). No ha sido posible establecer diferencias entre los distintos esquemas terapéuticos, debido al bajo número de fracasos terapéuticos acontecidos con cada régimen terapéutico.

Tabla 12. Tasa de respuesta viral sostenida alcanzada según el esquema de tratamiento recibido.

Esquema farmacoterapéutico	RVS n (%)	No RVS n (%)
SMV/RBV/PEG (N ^a = 10)	8 (80%)	2 (20%)
SOF/RBV/PEG (N ^a = 7)	6 (85,7%)	1 (14,3%)
SOF/RBV (N ^a = 9)	9 (100%)	-
SOF/LDV* (N ^a = 132)	127 (96,2%)	5 (3,8%)
SOF/LDV/RBV* (N ^a = 54)	51 (94,4%)	4 (5,6%)
SOF/SMV (N ^a = 18)	16 (88,9%)	2 (11,1%)
SOF/SMV/RBV (N ^a = 5)	4 (80%)	1 (20%)
SOF/DCV (N ^a = 41)	40 (97,6%)	1 (2,4%)
SOF/DCV/RBV (N ^a = 7)	7 (100%)	-
OMV/PTV/Rtv/DSV* (N ^a = 31)	30 (96,8%)	1 (3,2%)
OMV/PTV/Rtv/DSV/RBV* (N ^a = 24)	23 (95,8%)	1 (4,2%)
OMV/PTV/Rtv/RBV (N ^a = 7)	7 (100%)	-
OMV/PTV/Rtv/SOF/RBV (N ^a = 1)	1 (100%)	-

^aN representa el número de pacientes tratados con cada esquema, considerando que, si alguno de ellos no alcanzó RVS y recibió de nuevo un esquema diferente que incorporase AAD, los datos se manejaron como si se tratara de un nuevo paciente.

*No se dispone de datos de RVS en 1 paciente.

RVS: respuesta viral sostenida; SMV: simeprevir; RBV: ribavirina; PEG: peginterferon; SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; DCV: daclatasvir; OMV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; Rtv: ritonavir; DSV: dasabuvir.

Atendiendo al genotipo viral, entre los pacientes que alcanzaron RVS, la distribución por genotipos ha sido similar, siendo superior al 90% en todos los casos (Tabla 13). Entre los pacientes que no han alcanzado RVS la mayoría son coinfectados y con genotipo 1b, y el resto se distribuye de manera similar. Se realizó, además, un análisis agrupando los genotipos en dos grupos: genotipos 1, 1a y 1b frente al resto de genotipos y coinfección. No se ha encontrado relación significativa entre presentar genotipo 1 o no 1 y la RVS ($p = 0,867$).

Tabla 13. Tasa de respuesta viral sostenida alcanzada según el genotipo viral.

Genotipo viral*	RVS n (%)	No RVS n (%)
1 (N ^a = 11)	10 (90,9%)	1 (9,1%)
1a (N ^a = 71)	69 (97,2%)	2 (2,8%)
1b* (N ^a = 125)	117 (93,6%)	8 (6,4%)
2 (N ^a = 3)	3 (100%)	-
3* (N ^a = 70)	68 (97,1%)	2 (2,9%)
4 (N ^a = 34)	34 (100%)	-
Coinfección* (N = 32)	29 (90,6%)	3 (9,4%)

^aN representa el número de pacientes tratados con cada genotipo viral.
*No se dispone de datos de RVS en 2 pacientes con genotipo 1b, en 1 paciente con genotipo 3 y en 1 paciente coinfectado.
RVS: respuesta viral sostenida.

También se ha analizado la tasa de RVS global alcanzada en función de la duración del tratamiento (Tabla 14), siendo superior al 90% en todos los casos. Para la realización del análisis, se han agrupado los datos en duración menor o igual a 12 semanas y superior a 12 semanas. No se encontró relación significativa entre la duración del tratamiento y el alcance de RVS ($p = 0,785$).

Tabla 14. Tasa de respuesta viral sostenida alcanzada atendiendo a la duración del tratamiento antiviral recibido.

Duración del tratamiento antiviral*	Pacientes que alcanzan RVS n (%)	Pacientes que no alcanzan RVS n (%)
8 semanas (N ^a = 32)	32 (100%)	-
12 semanas* (N ^a = 254)	241 (94,9%)	13 (5,1%)
16 semanas (N ^a = 3)	2 (100%)	-
24 semanas* (N ^a = 56)	52 (92,9%)	4 (7,1%)
48 semanas (N ^a = 2)	2 (100%)	-

^aN representa el número de pacientes tratados con cada duración de tratamiento.
*No se dispone de datos de RVS en 2 pacientes que recibieron tratamiento antiviral durante 12 semanas y de 2 pacientes que lo recibieron durante 24 semanas.
RVS: respuesta viral sostenida.

Además, se ha analizado la tasa de RVS global alcanzada atendiendo al grado de fibrosis hepática, siendo esta inferior en los pacientes F4 (Tabla 15).

Tabla 15. Tasa de respuesta viral sostenida alcanzada según el grado de fibrosis hepática.

Grado de fibrosis hepática*	RVS n (%)	No RVS n (%)
F0 - F1 (N ^a = 58)	58 (100%)	-
F2 (N ^a = 67)	63 (94%)	4 (6%)
F3 [‡] (N ^a = 73)	71 (97,3%)	2 (2,7%)
F4 [‡] (N ^a = 147)	136 (92,5%)	11 (7,5%)

^aN representa el número de pacientes tratados con cada grado de fibrosis hepática.
^{*}No se dispone de los datos de fibrosis de un paciente ya que no se realizó biopsia ni FibroScan[®] por obesidad.
[‡]No se dispone de datos de RVS en 1 paciente F3 ni en 3 pacientes F4.
RVS: respuesta viral sostenida.

Desde un punto de vista cuantitativo, se ha observado que el valor del FibroScan[®] basal de los pacientes que no alcanzaron RVS fue significativamente superior ($p = 0,004$) que el de los pacientes que sí la habían alcanzado (Tabla 16).

Tabla 16. Diferencias entre el valor de FibroScan[®] de los pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida y los que no.

Respuesta al tratamiento	n (%)	Valor del FibroScan[®] (kPa)	Desviación estándar	p
RVS	321 (95,5%)	14,4	11,4	0,004
No RVS	15 (4,5%)	22,7	12,8	

^{*}No se dispone del valor de FibroScan[®] de 8 pacientes que alcanzaron RVS y 2 que no la alcanzaron.
RVS: respuesta viral sostenida

Análisis de subpoblaciones

- *Pacientes que recibieron terapias libres de interferón*

Recibieron terapias libres de interferón 333/350 (95,1%) de los pacientes incluidos en el estudio. Fueron hombres el 64% de ellos y *naïve* al tratamiento antiviral frente al VHC eran el 74,2%. Los genotipos más frecuentes en esta población fueron el 1b (35,4%), el 1a (21%) y el 3 (20,1%). El 42,3% de los pacientes eran cirróticos, presentando complicaciones relacionadas con la hepatopatía el 31,5% de ellos. En relación a las comorbilidades, el 13,5% eran diabéticos, el 29,4% presentaban coinfección con el VIH y el 39,3% coinfección con el VHB.

La tasa de RVS alcanzada en este grupo por intención de tratar fue del 94,6% (IC95%: 91,6% - 96,6%). No alcanzaron respuesta el 4,2% de los pacientes: 7/14 registraron reactivación viral, 3/14 fallecieron sin conocer la respuesta al tratamiento, 2/14 suspendieron prematuramente la terapia por efectos adversos, 2/7 fueron pacientes coinfectados por dos genotipos de VHC que eliminaron sólo uno de ellos. Se perdió el seguimiento en el 1,2% (4/333) pacientes.

El porcentaje de respuesta alcanzado atendiendo al esquema farmacoterapéutico recibido fue igual o superior al 80% con todos los regímenes: 88,9% (16/18) SOF/SMV, 80% (4/5) SOF/SMV/RBV, 96,2% (127/132) SOF/LDV, 51/54 (94,4%) SOF/LDV/RBV, 100% (9/9) SOF/RBV, 97,6% (40/41) SOF/DCV, 100% (7/7) SOF/DCV/RBV, 96,8% (30/31) OMV/PTV/Rtv/DSV, 95,8% (23/24) OMV/PTV/Rtv/DSV/RBV, 100% (7/7) OMV/PTV/Rtv/RBV, 100% (1/1) OMV/PTV/Rtv/SOF/RBV.

Atendiendo el genotipo, la tasa de RVS se distribuyó de manera similar: 90% (9/10) genotipo 1, 98,6% (69/70) genotipo 1a, 94,8% (110/116) genotipo 1b, 100% genotipo 2 (3/3), 95,5% (64/67) genotipo 3, 100% (31/31) genotipo 4, 90,6% (29/32) coinfección. Por otro lado, el porcentaje de RVS alcanzado fue superior al 90% con todos los grados de fibrosis: 100% (56/56) F0-F1, 93,8% (61/65) F2, 98,6% (68/69) F3, 93,5% (130/139) F4.

- *Pacientes coinfectados VIH*

Se han tratado 101/350 (28,9%) pacientes coinfectados VIH-VHC. De ellos, fueron hombres el 73,3%, y eran *naïve* al tratamiento frente al VHC el 28,7%. Los genotipos predominantes en esta subpoblación fueron el genotipo 3 (24,8%) y el genotipo 1a (24,8%), seguidos del genotipo 1b (16,8%), el 4 (12,9%) y por último el 1 (4%). Además, había un 16,8% de pacientes coinfectados con los siguientes genotipos: 1a/4 (8/17), 1a/1b (6/17), 1a/3 (1/17), 1/4 (1/17) y 1a/1b/4 (1/17). Respecto al grado de fibrosis hepática, el 40,6% eran F4.

Alcanzaron RVS el 95% (IC95%: 88,9% - 97,9%) de los pacientes coinfectados VIH-VHC. No alcanzaron RVS el 5% de los pacientes: 4/5 registraron reactivación viral y 1/5 falleció durante el tratamiento.

Los pacientes coinfectados VIH que no alcanzaron RVS eran *naïve* (5/5) al tratamiento antiviral frente al VHC, la mayoría hombres (4/5) y grado de fibrosis F4 (4/5). Los esquemas de tratamiento que recibieron los pacientes que fracasaron a la terapia antiviral frente al VHC fueron SOF/LDV ± RBV (4/5) y SMV/RBV/PEG (1/5). Los genotipos VHC que presentaron estos pacientes fueron 3 (2/5), 1a (1/5), 1b (1/5) y 1a/1b (1/5).

- *Pacientes coinfectados o infección resuelta por VHB*

Se han tratado 139/350 (39,7%) pacientes con infección pasada por VHB (134/139, anti-HBc positivo, HBsAg negativo, no datos de DNA-VHB) o coinfectados VHB-VHC (5/139, anti-HBc positivo, HBsAg positivo, DNA-VHB indetectable). De ellos, eran hombres el 73,4%, y eran *naïve* al tratamiento frente al VHC el 73,4% de los sujetos. Los genotipos predominantes en esta subpoblación fueron el genotipo 3 (23,7%) y el genotipo 1b (23,7%), seguidos del genotipo 1a (23%), el 4 (12,9%) y por último el 1 (4,3%). Además, el 12,2% de los pacientes estaban coinfectados con los siguientes genotipos: 1a/1b (8/17), 1a/4 (6/17), 1a/3 (1/17), 1/4 (1/17) y 1a/1b/4 (1/17). Respecto al grado de fibrosis hepática, el 43,9% eran F4. Además, el 48,9% presentaban coinfección también con el VIH.

Alcanzaron RVS el 93,5% (IC95%: 88,2% – 96,6%) de los pacientes de este subgrupo. Es importante destacar que todos los pacientes que presentaban infección activa durante el tratamiento frente al VHC (5/139) alcanzaron RVS. Del 6,5% de los pacientes que no alcanzaron RVS, 5/9 registraron reactivación del VHC, 1/9 falleció durante el tratamiento antiviral, 1/9 falleció una vez finalizado el tratamiento antiviral y no se dispone de analíticas post-tratamiento, 1/9 suspendió precozmente el tratamiento en la semana 8 por falta de eficacia y 1/9 fue un paciente coinfectado por dos genotipos de VHC que sólo eliminó uno.

Los pacientes de este subgrupo que no alcanzaron RVS eran hombres (9/9), la mayoría *naïve* al tratamiento antiviral frente al VHC (7/9) y grado de fibrosis F4 (6/9). Los esquemas de tratamiento que recibieron los pacientes que fracasaron a la terapia antiviral frente al VHC fueron SOF/LDV ± RBV (5/9), SMV/RBV/PEG (2/9), SOF/DCV (1/9) y OMV/PTV/Rtv/DSV (1/9). Los genotipos VHC que presentaron estos pacientes fueron 3 (3/9), 1b (3/9), 1a (1/9), 1 (1/9) y 1a/4 (1/9).

Es de especial interés destacar que ninguno de los pacientes anti-HBc positivo, HBsAg negativo registró reactivación del VHB durante el tratamiento ni 24 semanas después de su finalización.

6.6 FRACASOS Y PAUTAS DE RESCATE.

No alcanzaron RVS el 4,9% (17/346) de los pacientes (Tabla 17). El 70,6% (12/17) de los pacientes que no consiguieron RVS 12 y/o 24 eran varones. La edad fue igual o superior a 65 años en el 11,8% (2/17) de los casos. La mayoría (76,5%, 13/17) eran *naïve* al tratamiento antiviral frente al VHC, presentaban un grado de fibrosis F4 el 64,7% (11/17), y CV > 800.000 UI/ml el 82,4% (14/17) de ellos. El genotipo VHC más frecuente en los fracasos de tratamiento fue 1b (47,1%, 8/17), seguido del 3 y coinfectados (ambos 17,6%, 3/17).

El mayor número de fracasos se ha observado con pautas de tratamiento que incluían SOF/LDV ± RBV (47,1%, 8/17), seguido del esquema SMV/RBV/PEG (17,6%, 3/17). Habían conseguido RVR en la semana 4 el 76,5% (13/17) de los pacientes.

La adherencia al tratamiento ha sido inferior al 90% sólo en un caso.

En cuanto a las pautas de rescate, durante el período de estudio se han retratado 6 pacientes. El régimen más frecuentemente prescrito fue la combinación de SOF/LDV/RBV durante 12 o 24 semanas (83,3%, 5/6). Todos los pacientes retratados alcanzaron RVS (Tabla 17).

Tabla 17. Datos sociodemográficos, farmacoterapéuticos, histológicos y relacionados con el VHC de los pacientes (numerados del 1 al 17) que fracasaron

Nº	Sexo	Edad	Esquema de tratamiento y duración	Experiencia previa	Genotipo viral	CV inicial	IL 28B	RVR semana 4	Fibrosis	Adherencia (%)	M...
1	Varón	50	OMV/PTV/Rtv/DSV 12 sem	Naïve	1b	1.342.612	-	-	7,9 kPa (F2)	-	Efe...
2	Varón	47	OMV/PTV/Rtv/DSV 24 sem	Naïve	1	3.145.236	CC	No	35 kPa (F4)	100	R...
3	Mujer	60	SMV/RBV/PEG 24 sem	Naïve	1b	447.503	CT	Si	10,3 kPa (F3)	99.5	R...
4	Varón	59	SMV/RBV/PEG 24 sem	Naïve	1b	2.672.495	CT	Si	18,2 kPa (F4)	100	Falt...
5	Varón	53	SMV/RBV/PEG 24 sem	Naïve	1a	972.154	CT	Si	31,2 kPa (F4)	100	R...
6	Varón	50	SOF/DCV 12 sem	Experienced	3	6.618.248	CC	Si	8,9 kPa (F2)	100	R...
7	Varón	49	SOF/LDV 12 sem	Naïve	1a/4	391.378	CT	Si	11,8 kPa (F3)	100	
8	Mujer	76	SOF/LDV 12 sem	Naïve	1b	22.243.740	-	-	F2 (sin dato FibroScan®)	-	
9	Mujer	67	SOF/LDV 12 sem	Naïve	1b	2.482.353	-	Si	22,6 kPa 1(F4)	100	R...
10	Varón	62	SOF/LDV 12 sem	Naïve	1b	5.961.789	CC	Si	8,7 kPa (F2)	100	R...
11	Varón	54	SOF/LDV/RBV 12 sem	Naïve	3	508.653	CC	Si	F4 (sin dato FibroScan®)	70	
12	Varón	52	SOF/LDV/RBV 12 sem	Naïve	3	8.122.464	-	Si	28 kPa (F4)	100	R...
13	Varón	48	SOF/LDV/RBV 12 sem	Naïve	1b	4.891.714	-	No	48 kPa (F4)	100	R...
14	Varón	51	SOF/LDV/RBV 12 sem	Experienced	1a	3.308.400	CT	Si	14,1 kPa (F4)	91,6	
15	Mujer	46	SOF/SMV 12 sem	Experienced	1b	2.911.863	-	Si	42,3 kPa (F4)	100	R...
16	Varón	55	SOF/SMV 24 sem	Naïve	1a/1b	3.387.478	CC	Si	28,4 kPa (F4)	-	Efe...
17	Mujer	54	SOF/SMV/RBV 12 sem	Experienced	1a/1b	2.679.512	TT	Si	25,7 (kPa F4)	100	

*Suspensión del tratamiento en la semana 8. †Exitus en la semana 18 post-finalización de tratamiento sin haberse realizado analítica en la semana 12 post-tratamiento. CV: carga viral; RVR: respuesta viral rápida; RVS: respuesta viral sostenida; OMV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; Rtv: ritonavir; DSV: dasabuvir; SMV: simeprevir; DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; sem: semanas.

6.7 INTERRUPCIONES PREMATURAS DE TRATAMIENTO

La tasa de suspensión prematura del tratamiento con AAD ha sido del 3,1% (11/350). La mayoría de los esquemas (54,5%, 6/11) incluían combinaciones de estos fármacos con RBV (Figura 10). Los motivos de suspensión han sido (Tabla 18): efectos adversos (5/11), decisión del paciente (3/11), exitus (2/11), fracaso virológico (1/11). Ninguna de las interrupciones se ha relacionado con eventos hepáticos.

La discontinuación prematura del tratamiento fue más frecuente en pacientes con cirrosis (72,7%, 8/11). Ninguno de los 2 exitus que acontecieron durante el tratamiento, fue de causa hepática ni relacionado con el tratamiento antiviral.

Figura 10. Porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento antiviral prematuramente, según el esquema de tratamiento recibido.

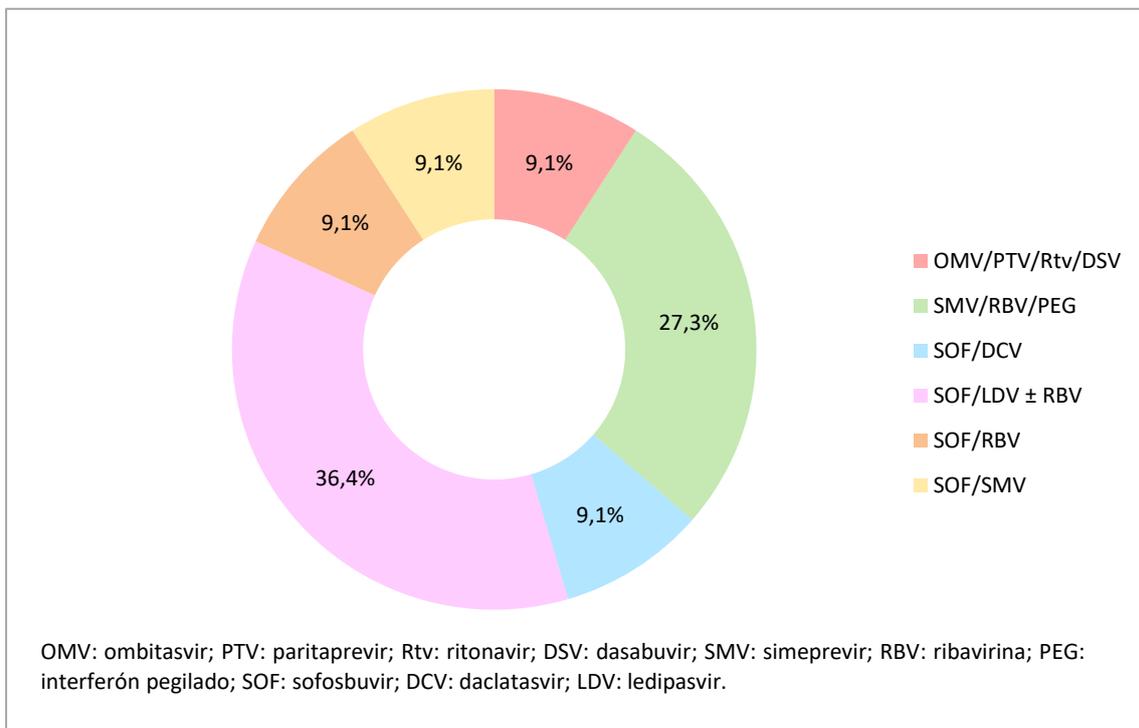


Tabla 18. Características farmacoterapéuticas, virológicas e histológicas y respuesta al tratamiento antiviral de los pacientes (numerados del 1 al 11) que suspendieron la terapia prematuramente.

Nº	Esquema	Genotipo	Grado de fibrosis	Semana de suspensión	Motivo suspensión	RVS 12 o 24
1	OMV/PTV/Rtv/DSV 12 semanas	1b	F2 (7,9 kPa)	1	Efectos adversos	NR
2	SMV/RBV/PEG 24 semanas	1b	F4 (17,6 kPa)	15	Efectos adversos	Si
3	SMV/RBV/PEG 24 semanas	1b	F4 (18,2 kPa)	8	Fracaso virológico	NP*
4	SMV/RBV/PEG 48 semanas	1b	F2 (7,8 kPa)	24	Efectos adversos	Si
5	SOF/DCV 12 semanas	3	F4 (26,3 kPa)	4	Decisión paciente	Si
6	SOF/LDV 12 semanas	1b	F2 (sin dato FibroScan®)	2 (10 días)	Exitus	NP
7	SOF/LDV 24 semanas	4	F4 (12,1 kPa)	20	Decisión paciente	Si
8	SOF/LDV/RBV 12 semanas	1	F4 (14,8 kPa)	8	Decisión paciente	Si
9	SOF/LDV/RBV 12 semanas	3	F4 (sin dato FibroScan®)	10	Exitus	NP
10	SOF/RBV 12 semanas	3	F4 (20 kPa)	9	Efectos adversos	Si
11	SOF/SMV 24 semanas	1a/1b	F4 (28,4 kPa)	3	Efectos adversos	NR ^l

*Posteriormente recibe tratamiento con SOF/LDV/RBV 12 semanas alcanzando RVS. ^lPosteriormente recibe tratamiento con SOF/LDV/RBV 24 semanas alcanzando RVS.

OMV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; Rtv: ritonavir; DSV: dasabuvir; SMV: simeprevir; RBV: ribavirina; PEG: peginterferon; SOF: sofosbuvir; DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; RVS: respuesta viral sostenida; NR: no realizado; NP: no procede.

6.8 SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN

Entre las ventajas que presentan los AAD de segunda generación frente a los de primera generación se encuentran su mejor tolerabilidad y, asociado a esto, su baja tasa de efectos adversos. Sin embargo, dichos acontecimientos no deseados persisten en estas terapias.

En el estudio realizado, el 70,9% (248/350) de los pacientes presentaron RAM. Se notificaron 705 RAM durante el tratamiento, 119 diferentes. Las de mayor incidencia (Tabla 19) fueron fatiga (10,21%), aumento del colesterol total (>200 < 250 mg/dL) (9,36%), cefalea (9,36%), anemia grado 1 (7,09%) y náuseas (5,39%). La frecuencia del resto de RAM fue inferior al 5% (Tabla 20).

Tabla 19. Reacciones adversas observadas con frecuencia > 1%, independientemente del esquema de tratamiento recibido.

Efecto adverso	Nº de notificaciones	Porcentaje (%)
Fatiga	72	10,21%
Aumento colesterol total (200 – 250 mg/dL)	66	9,36%
Cefalea	66	9,36%
Anemia grado 1	50	7,09%
Nauseas	38	5,39%
Erupción cutánea	32	4,54%
Insomnio	27	3,83%
Astenia	26	3,69%
Hiperbilirrubinemia grado 1	23	3,26%
Prurito	19	2,70%
Mareo	16	2,27%
Dolor muscular	15	2,13%
Diarrea	14	1,99%
Sequedad de ocular	11	1,56%
Dolor abdominal	10	1,42%
Vómitos	10	1,42%
Acidez gástrica	9	1,28%
Aumento colesterol total (> 250 mg/dL)	9	1,28%
Epigastralgia	9	1,28%

Tabla 20. Reacciones adversas observadas con frecuencia < 1%, independientemente del esquema de tratamiento recibido.

Efecto adverso	Notificaciones	Porcentaje (%)
Aftas bucales	7	0,99%
Estreñimiento	7	0,99%
Pérdida de apetito	7	0,99%
Anemia grado 2	6	0,85%
Ansiedad	6	0,85%
Irritabilidad	6	0,85%
Sequedad de piel	6	0,85%
Caída cabello	5	0,71%
Palpitaciones	5	0,71%
Aumento de peso	4	0,57%
Edema	4	0,57%
Hormigueo en EESS	4	0,57%
Nerviosismo	4	0,57%
Hiperbilirrubinemia grado 3	3	0,43%
Depresión	3	0,43%
Descontrol glucemias paciente diabético	3	0,43%
Dolor articular	3	0,43%
Epistaxis	3	0,43%
Fiebre	3	0,43%
Flatulencia	3	0,43%
Fotosensibilidad	3	0,43%

Reacciones adversas con frecuencia = 2 (notificaciones totales: 37): agresividad, amenorrea, anemia grado 3, ascitis, aumento de la diuresis, aumento de la tensión arterial, calambres en EEII, disgeusia, disnea, disuria, dolor osteomuscular, hiperbilirrubinemia grado 2, hiperbilirrubinemia grado 4, hiperhidrosis, irritación de garganta, labilidad emocional, psoriasis, reacción local en el lugar de inyección y vértigo.

Reacciones adversas con frecuencia = 1 (notificaciones totales: 51): afasia, afonía, aneurisma de aorta (por traumatismo), apatía, aumento triglicéridos, blefaroconjuntivitis, cálculo renal, catarro, convulsión, descenso de la libido, dolor inespecífico, dolor de pecho, dolor en hipocondrio derecho, eosinofilia, escozor anal, esofagitis, exantema medicamentoso, extrasístoles, fibrilación auricular (nuevo diagnóstico), fobias, ginecomastia, hepatomegalia, hipertrigliceridemia, hiponatremia dilucional, hipotensión, HTA, ictus isquémico (mala adherencia al tratamiento antiagregante), impétigo estafilocócico, insuficiencia renal grado III, insuficiencia renal grado IV, infección del tracto urinario, lagrimeo ocular, lesión hipertrófica lingual, leucopenia (2.000-3.500 céls/mL), lumbalgia, molestias visuales, mucositis, neutropenia leve, osteocondritis, otalgia, pancitopenia, pérdida de peso, pérdidas de orina, picor ocular, rash cutáneo, reflujo gastroesofágico, síndrome pseudogripal, sialorrea, somnolencia, tos, urticaria.

El 50,6% de las reacciones notificadas se produjeron en pacientes que recibieron esquemas de tratamiento con SOF/LDV±RBV (Tabla 21).

Tabla 21. Reacciones adversas más frecuentes notificadas atendiendo al esquema farmacoterapéutico.

Esquema	RAM registradas n (%)	Efectos adversos notificados con frecuencia ≥5% (porcentaje que representan sobre esa misma RAM)
SMV/RBV/PEG	50 (7,1%)	– Anemia grado 1 (10%)
SOF/RBV/PEG	28 (4%)	– Anemia grado 1 (10%)
SOF/RBV	36 (5,1%)	– Fatiga (6,9%)
SOF/LDV	139 (26,9%)	– Astenia (34,6%) – Aumento del colesterol total entre 200 – 250 mg/dL (54,5%) – Cefalea (43,9%) – Fatiga (34,7%) – Náuseas (23,7%)
SOF/LDV/RBV	167 (23,7%)	– Anemia grado 1 (32%) – Astenia (42,3%) – Aumento del colesterol total entre 200 – 250 mg/dL (12,1%) – Cefalea (16,7%) – Diarrea (35,7%) – Dolor muscular (33,3%) – Fatiga (16,2%) – Insomnio (29,6%) – Mareo (37,5%) – Náuseas (23,7%)
SOF/SMV	55 (7,8%)	– Erupción cutánea (18,2%) – Fatiga (6,9%)
SOF/SMV/RBV	17 (2,4%)	– No se notificaron efectos adversos con frecuencia ≥5 %
SOF/DCV	45 (6,4%)	– Aumento del colesterol total entre 200 – 250 mg/dL (7,6%) – Cefalea (13,6%)
SOF/DCV/RBV	10 (1,4%)	– No se notificaron efectos adversos con frecuencia ≥5 %
OMV/PTV/Rtv/DSV	28 (4%)	– Aumento del colesterol total entre 200 – 250 mg/dL (7,6%) – Fatiga (8,3%)
OMV/PTV/Rtv/DSV/RBV	59 (8,4%)	– Anemia grado 1 (12%) – Erupción cutánea (15,2%) – Fatiga (9,7%)
OMV/PTV/Rtv/RBV	20 (2,8%)	– No se notificaron efectos adversos con frecuencia ≥5 %

RAM: reacciones adversas a medicamentos; SMV: simeprevir; RBV: ribavirina; PEG: peginterferon; SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; DCV: daclatasvir; OMV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; Rtv: ritonavir; DSV: dasabuvir.

Fatiga, cefalea, aumento del colesterol total, anemia leve, náuseas, erupción cutánea, insomnio, hiperbilirrubinemia, prurito, mareo, diarrea, dolor muscular y dolor abdominal fueron RAM notificadas para todos los esquemas de tratamiento excepto para SOF/OMV/PTV/Rtv/RBV, régimen recibido sólo por un paciente. Se ha reportado incremento del colesterol total entre 200 – 250 mg/dL con todos los AAD; sin embargo, el aumento por encima de 250 mg/dL registrado en 9 pacientes se produjo en todos los casos en esquemas que incluían SOF (6/9 combinado con LDV, 2/9 combinado con DCV, 1/9 combinado con SMV). Los 6 casos de anemia grado 2 (hemoglobina = 8 - 10 g/dL) han ocurrido con esquemas de tratamiento que incluían RBV ± PEG. Se ha producido hiperbilirrubinemia grado 1 (> 1,5 veces el límite superior normal (LSN)) con todos los esquemas de tratamiento excepto con SOF/DCV/RBV, SOF/RBV/PEG y SOF/OMV/PTV/Rtv/ RBV, de grado 2 (> 1,5 – 3,0 veces LSN) se ha detectado en pacientes tratados con SOF/LDV/RBV (2/30), la de grado 3 (> 3,0 – 10,0 veces LSN) se ha producido en pacientes tratados con SOF/LDV±RBV y SMV/RBV/PEG y la de grado 4 (> 10,0 veces LSN) se ha notificado en pacientes tratados con SOF/LDV/RBV (2/30). En el 76,7% (23/30) de los casos la hiperbilirrubinemia notificada fue de grado 1.

La mayoría de las RAM que se han descrito fueron leves (91,9% grado 1, 6,7% grado 2). No obstante, se han notificado RAM graves en un porcentaje muy bajo de pacientes: 0,7% grado 3 (anemia grado 3, hiperbilirrubinemia grado 3, insuficiencia renal) y 0,7% grado 4 (pancitopenia, exantema medicamentoso, impétigo estafilocócico, hiperbilirrubinemia grado 4). La aparición de RAM fue el motivo de suspensión del tratamiento antiviral con AAD en el 1,4% (5/350) de los pacientes (Tabla 22).

Tabla 22. Reacciones adversas que derivaron en la suspensión precoz del tratamiento antiviral.

Esquema farmacoterapéutico	Semana de suspensión	RAM registradas
SMV/RBV/PEG 48 semanas	24	Alopecia, estreñimiento, infecciones del tracto urinario de repetición, pancitopenia, mucositis.
SMV/RBV/PEG 24 semanas	15	Anemia leve, exantema medicamentoso, mal control de glucemias en paciente diabético.
SOF/SMV 24 semanas	3	Insuficiencia renal (CLcr < 30 ml/min, Cr = 3,2 mg/dL)
SOF/RBV 12 semanas	9	Anemia leve, impétigo estafilocócico
OMV/PTV/Rtv/DSV 12 semanas	1	Palpitaciones

SMV: simeprevir; RBV: ribavirina; PEG: peginterferon; SOF: sofosbuvir; OMV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; Rtv: ritonavir; DSV: dasabuvir; Clcr: aclaramiento de creatinina, Cr: creatinina sérica.

Además, fue preciso ajustar la dosis de alguno de los fármacos de tratamiento, o incluso suspenderlos, en el 13,4% (47/350) de los pacientes: en 44/350 (12,6%) enfermos se ha reducido la dosis de RBV por anemia y se ha suspendido en 2/350 (0,6%); en 2/350 (0,6%) sujetos fue preciso ajustar la dosis de PEG (por neutropenia y pancitopenia).

Por último, durante el periodo de estudio fallecieron el 1,1% (4/350) de los pacientes. La mitad ocurrieron durante el tratamiento antiviral y la otra mitad tras su finalización (Tabla 23). Sólo 1 éxitus se produjo por causa hepática. No se ha relacionado el tratamiento antiviral con el éxitus en 3/4 pacientes; se desconoce el motivo del fallecimiento del paciente restante.

Tabla 23. Características de los pacientes fallecidos en la cohorte de estudio.

Sexo y edad (años)	Esquema	Geno-tipo	Grado de fibrosis	Semana éxitus	Comorbilidades	Causa éxitus
Varón, 54	SOF/LDV/ RBV 12 semanas	3	F4 (sin dato FibroScan®)	10	Coinfección VIH, trombopenia de origen mixto, obesidad mórbida, enfermedad de Graves-Basedow, síndrome de apneas-hipopneas del sueño obstructivo, osteoporosis, varices esofágicas, hipertensión portal y esplenomegalia	Sepsis de foco respiratorio
Mujer, 76	SOF/LDV 12 semanas	1b	F2 (sin dato FibroScan®)	2 (11 días)	Diabetes mellitus tipo II, cardiopatía isquémica crónica, hipertensión arterial, enfermedad coronaria revascularizada, miocardiopatía dilatada, taquicardia auricular, insuficiencia mitral, dislipemia e insuficiencia renal crónica	Fallo multiorgánico
Varón, 51	SOF/LDV/ RBV 12 semanas	1a	F4 (14,1 kPa)	Semana 14 post-fin	Polineuropatía, úlceras duodenales, gastritis crónica, síndrome diarreico crónico, esteatosis.	Hemorragia digestiva alta, cirrosis, acidosis mixta
Varón, 48*	SOF/LDV 12 semanas	1b	F4 (18,6 kPa)	Semana 18 post-fin	Coinfección VIH, bronquitis crónica, espondiloartropatía, varices esofágicas, hipertensión portal.	Desconocido

*Alcanza RVS en semana 12. No se dispone de este dato en el resto de pacientes.

SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir, RBV: ribavirina.

- *Pacientes que recibieron terapias libres de interferón*

Durante la terapia con AAD, el 67,9% (226/333) de este subgrupo de pacientes experimentaron reacciones adversas. Se notificaron 619 RAM, 109 diferentes, durante el

tratamiento. Los más frecuentes fueron aumento del colesterol total (> 200 mg/dL) (11,6%), fatiga (11,3%), cefalea (10,3%), anemia grado 1 (6,3%) y náuseas (5,1%). La frecuencia del resto de reacciones adversas fue inferior al 5%. La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron leves (92,2% de grado 1, 6,3% de grado 2). El número de reacciones adversas graves se ha notificado en un porcentaje muy bajo de pacientes: 1% de grado 3 (anemia, hiperbilirrubinemia, insuficiencia renal) y 0,5% de grado 4 (pancitopenia, exantema farmacológico, impétigo estafilocócico). La aparición de RAM fue el motivo de suspensión del tratamiento antiviral con AAD en el 0,9% de los pacientes.

6.9 EVOLUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES. DIFERENCIAS ENTRE LOS PARÁMETROS BASALES Y POST-TRATAMIENTO.

El tratamiento antiviral ha conseguido mejorar algunos parámetros basales de los pacientes.

El nivel de leucocitos (Figura 11), en rango normal al inicio del tratamiento, se ha mantenido durante todo el tratamiento antiviral, si bien se observa un ligero descenso durante el mismo, recuperándose el número de células (valor superior al basal) tras suspender la terapia.

Respecto a la hemoglobina (Figura 12), queda patente una disminución de su nivel medio durante el tratamiento, pese a mantenerse en rango normal durante el éste. Tras la suspensión de los antivirales, se observa cómo se recupera el nivel de esta proteína. Durante el tratamiento antiviral se observa cómo en las semanas 16, 20 y 24 de tratamiento el nivel de plaquetas se reduce con respecto al basal, hasta por debajo del límite inferior normal (Figura 13). No obstante, en la semana 12 post-tratamiento, se percibe un aumento del número de estas células, superior al basal.

Figura 11. Evolución del nivel de leucocitos, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio leucocitario y su desviación estándar.

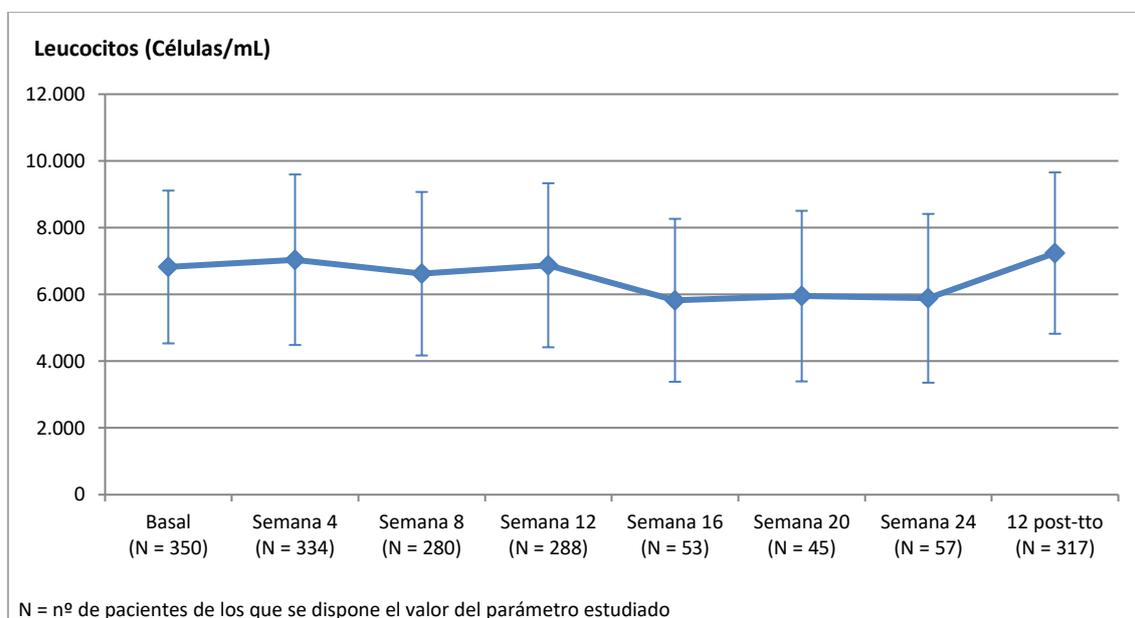


Figura 12. Evolución del nivel de hemoglobina, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de hemoglobina y su desviación estándar.

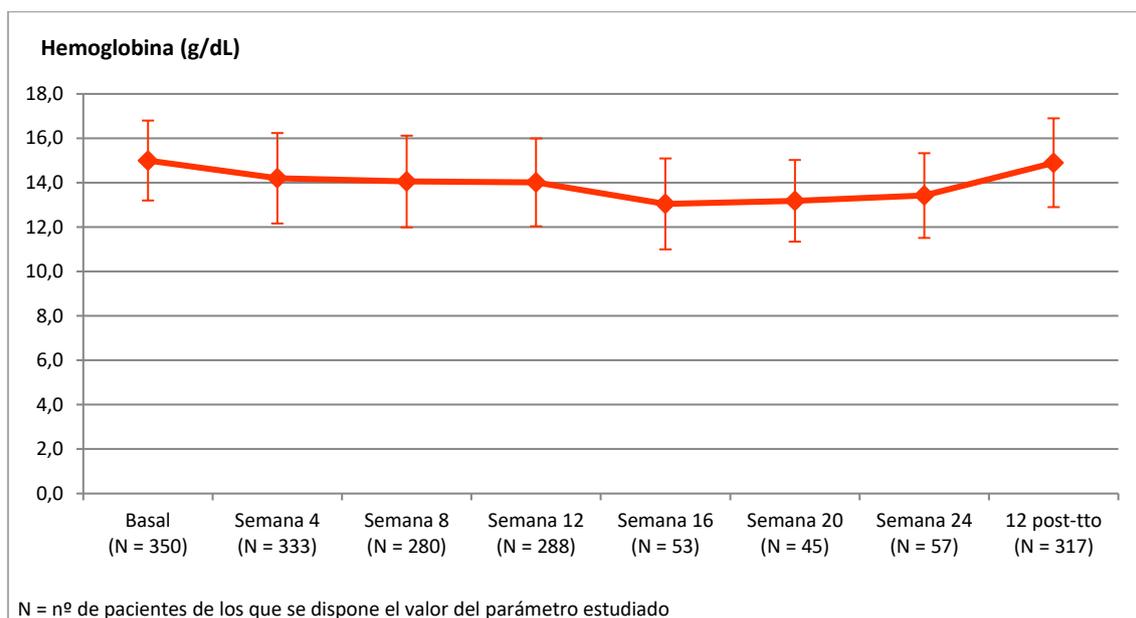
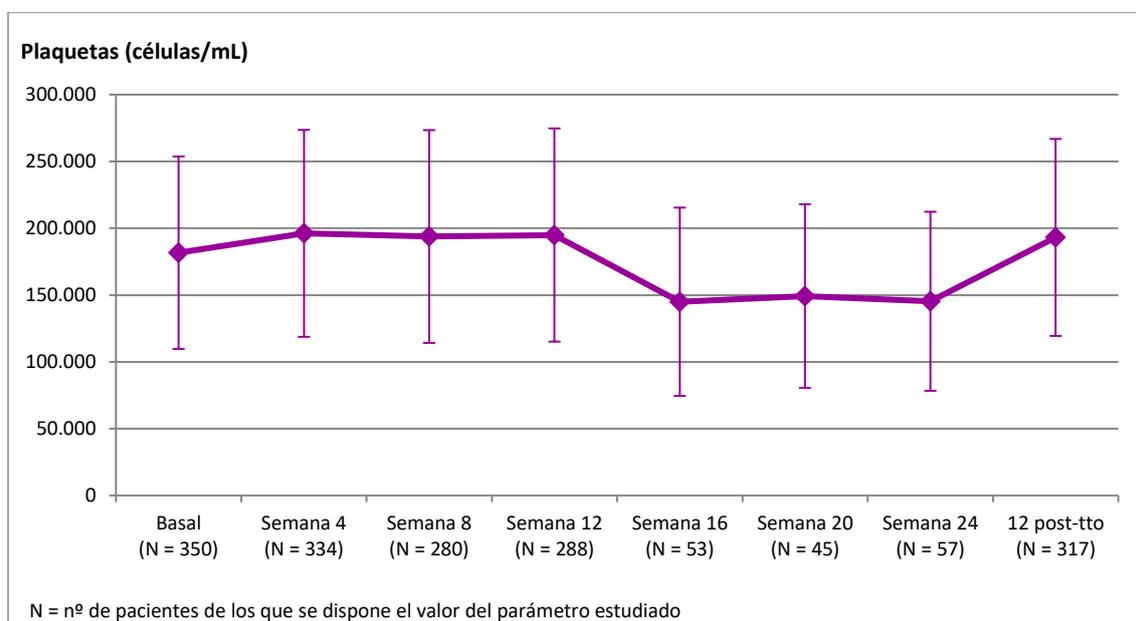


Figura 13. Evolución del nivel de plaquetas, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de plaquetas y su desviación estándar.



Durante el tratamiento antiviral queda patente una prolongación del tiempo de protrombina (Figura 14), por encima del LSN, siendo superior al basal transcurridas 12 semanas desde el final de la terapia. También se ha observado un aumento ligero del INR (Figura 15), aunque permanece durante el tratamiento y una vez finalizado éste en rango normal.

Figura 14. Evolución del tiempo de protrombina, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio del tiempo de protrombina y su desviación estándar.

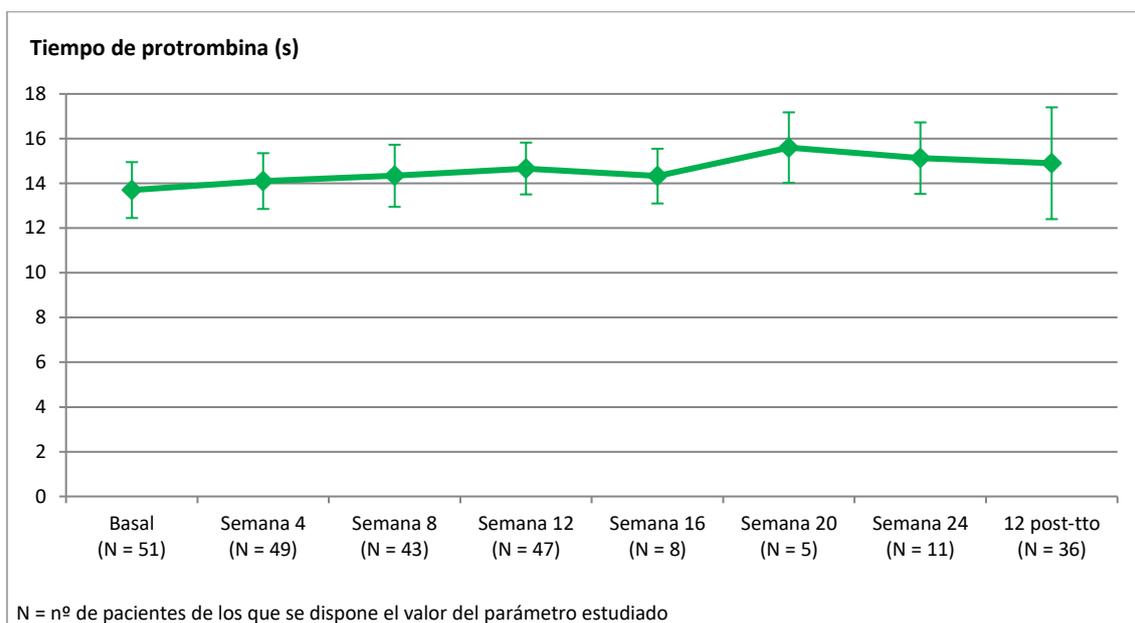
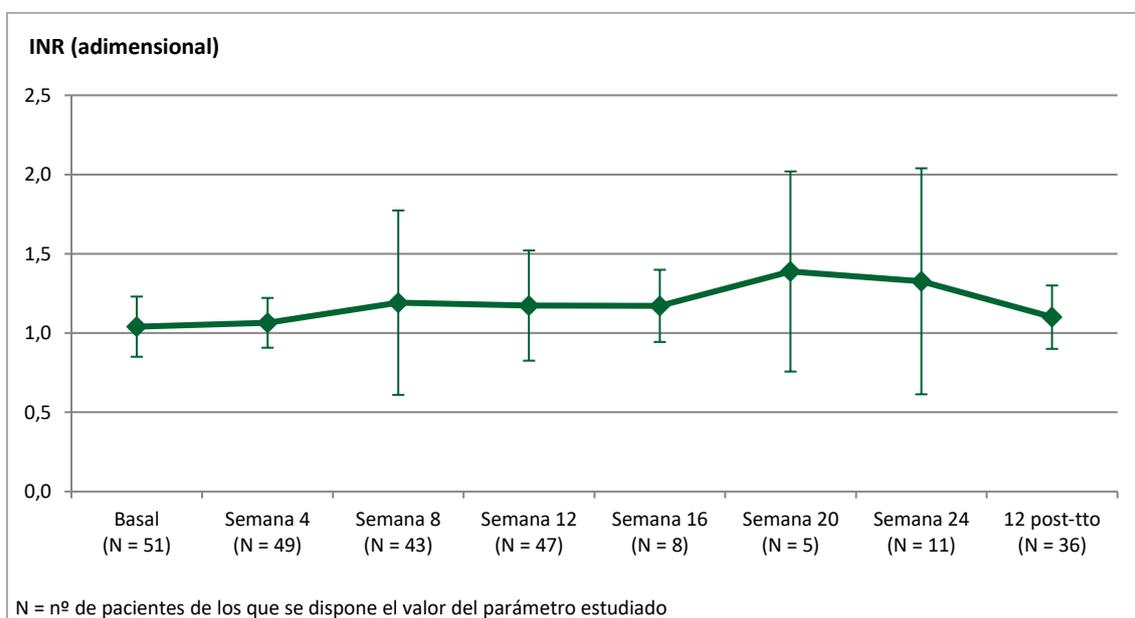


Figura 15. Evolución del INR, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio del INR y su desviación estándar.



El nivel de glucosa (Figura 16) se ha mantenido constante durante el tratamiento antiviral y tras su finalización, aunque ligeramente por encima del LSN.

Igualmente, la creatinina sérica apenas varía durante todo el seguimiento manteniéndose siempre en valores normales; no obstante, es ligeramente superior tras finalizar el tratamiento antiviral (Figura 17).

Figura 16. Evolución del nivel glucosa en sangre, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de glucemia y su desviación estándar.

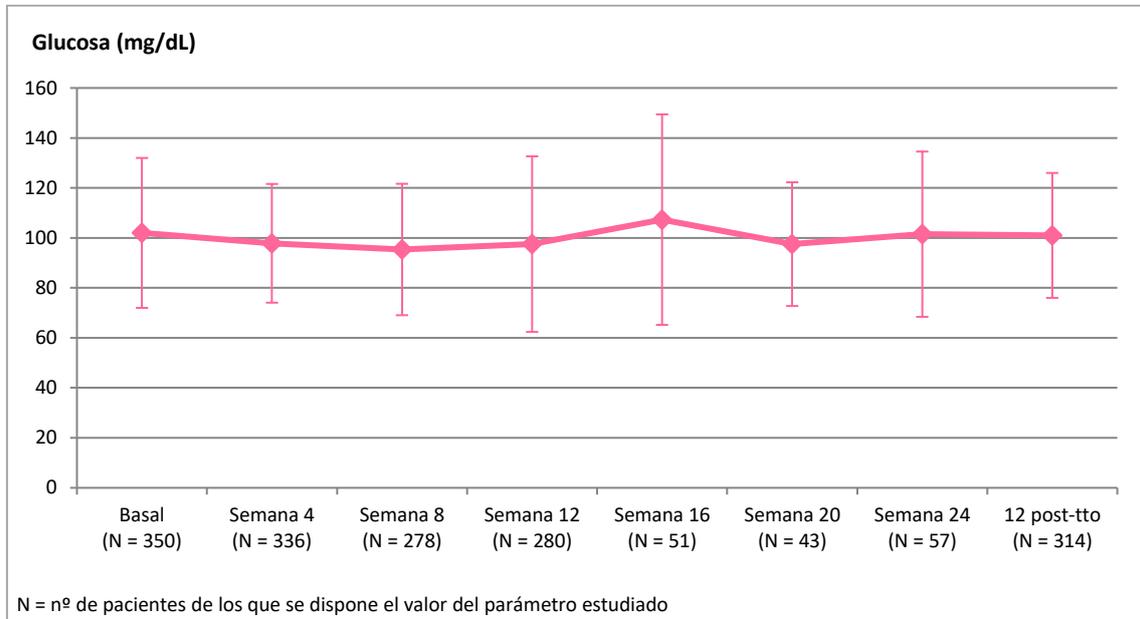
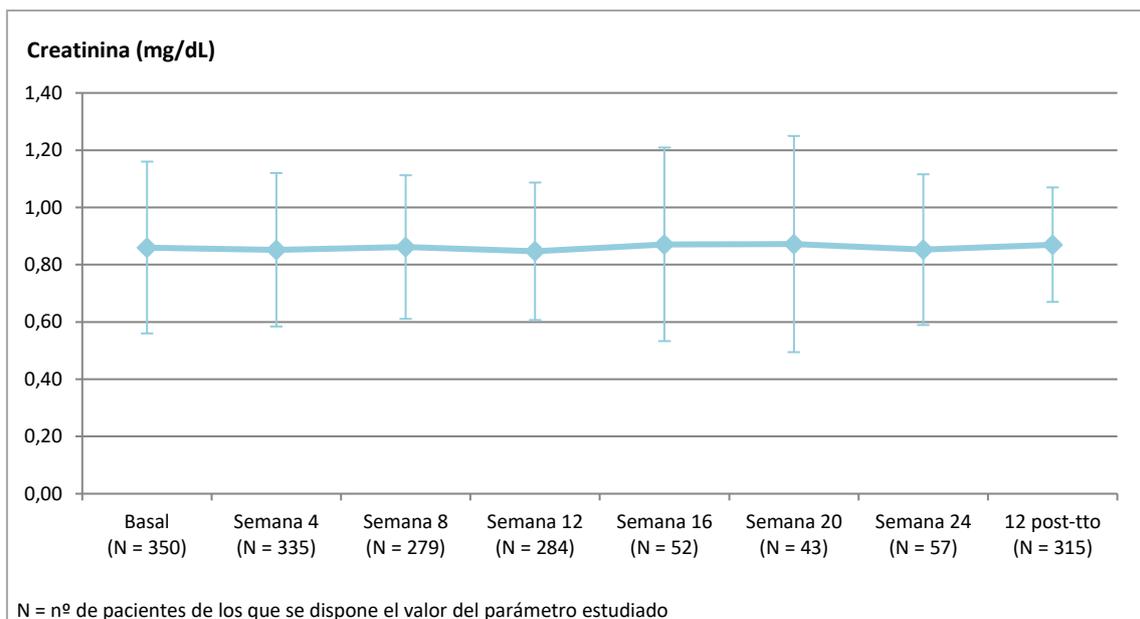


Figura 17. Evolución del nivel de creatinina sérica, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de creatinina sérica y su desviación estándar.



También se ha detectado mejoría del nivel de albúmina (Figura 18) durante el tratamiento y una vez finalizado éste. Respecto al colesterol total (Figura 19), es evidente un aumento durante el tratamiento, sobre todo en las 12 primeras semanas, aunque permaneciendo siempre en rango normal. Posteriormente, se observa cómo el colesterol total desciende, aunque permanece por encima del basal.

Figura 18. Evolución del nivel de albúmina, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de albúmina y su desviación estándar.

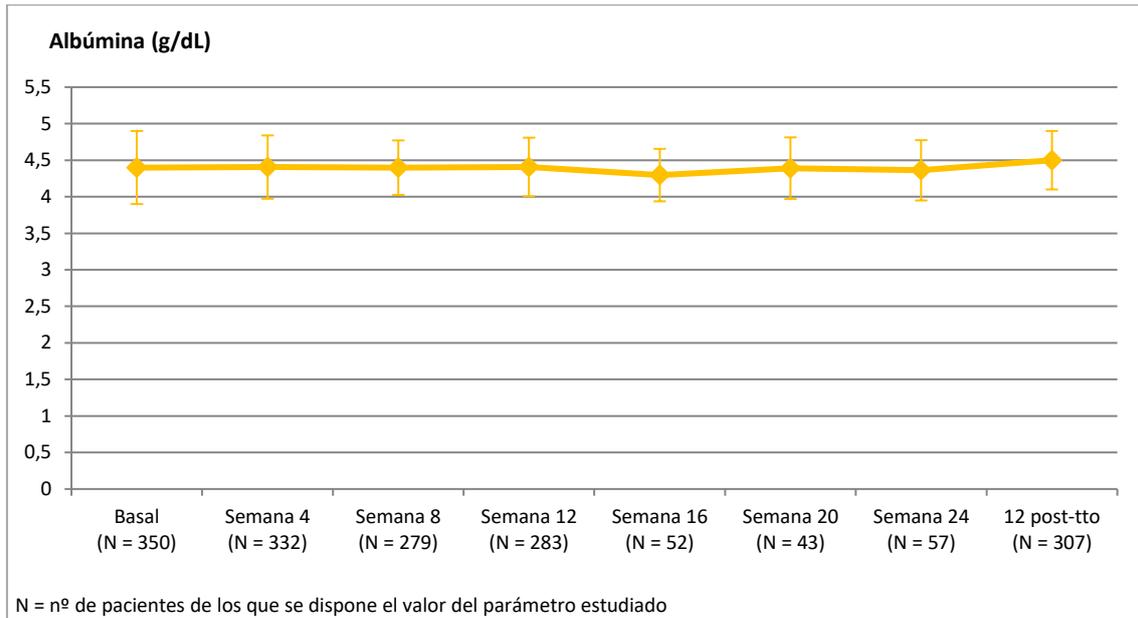
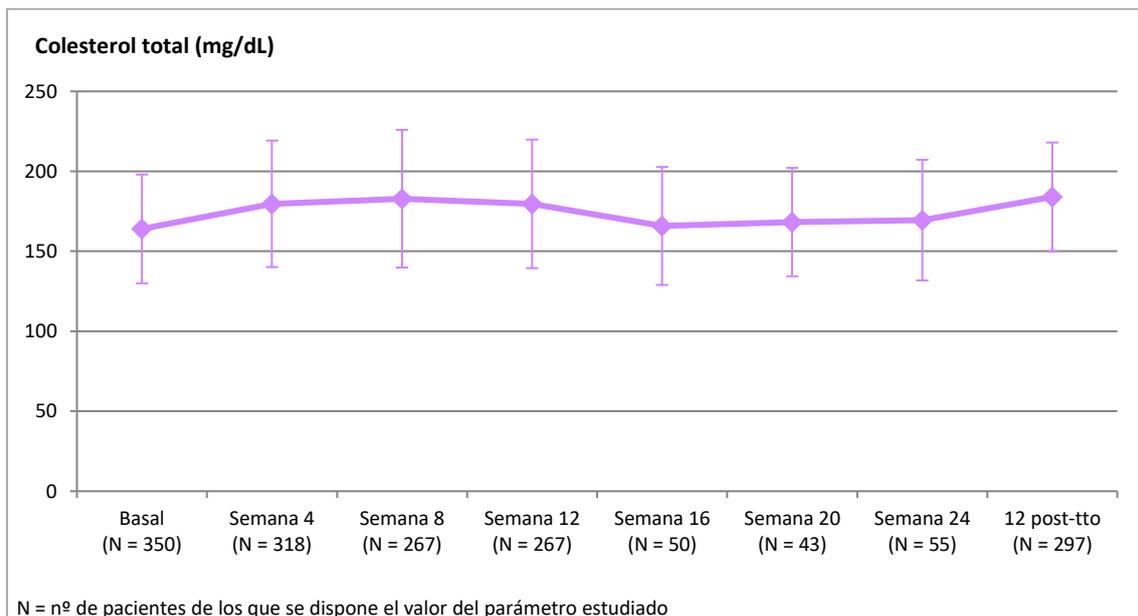


Figura 19. Evolución del nivel de colesterol total, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de colesterol total y su desviación estándar.



En cuanto a la ferritina, con un valor basal superior al normal, queda patente una reducción hasta alcanzar niveles normales tras el tratamiento antiviral (Figura 20). Lo mismo ocurre con el hierro, aunque en este caso, este ion se ha mantenido siempre en valores normales (Figura 21).

Figura 20. Evolución del nivel de ferritina, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de ferritina y su desviación estándar.

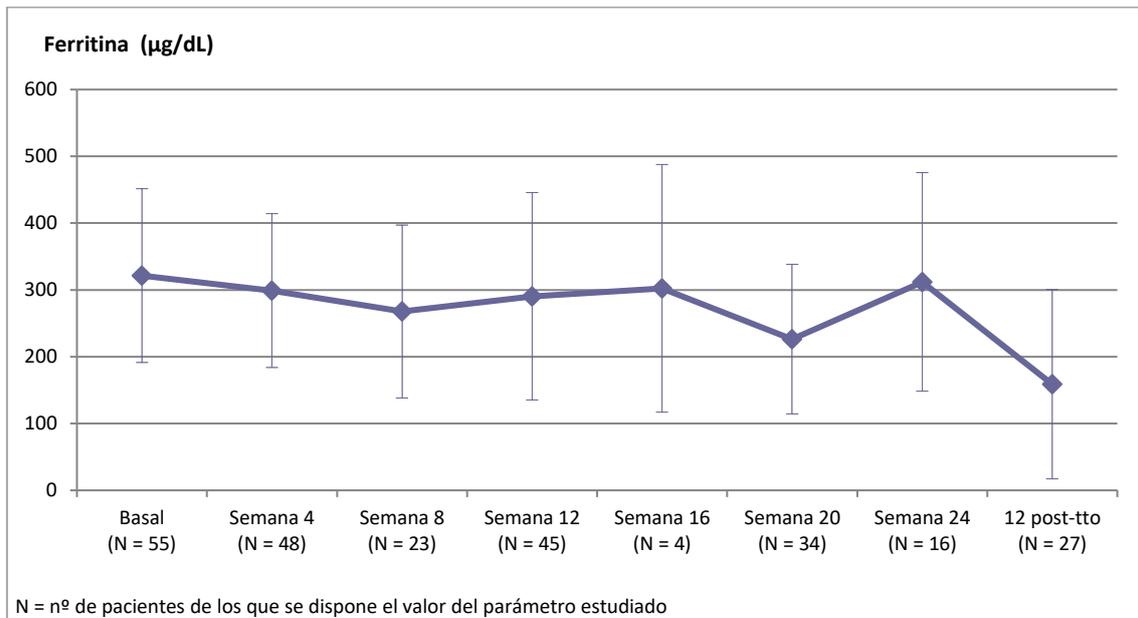
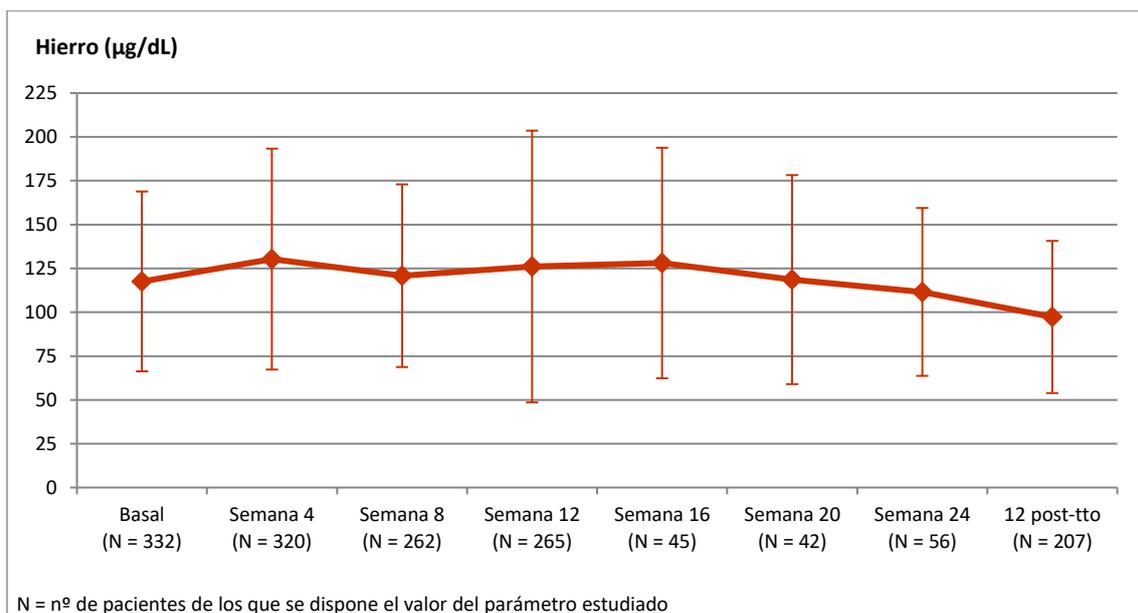


Figura 21. Evolución del nivel de hierro, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de hierro y su desviación estándar.



Atendiendo a las enzimas hepáticas AST y ALT, queda patente una notable mejoría. Es especialmente relevante el descenso que se produce tras iniciar el tratamiento antiviral, ya que en las 4 primeras semanas se normalizaron los niveles de ambas proteínas (Figuras 22 y 23).

Figura 22. Evolución del nivel de AST, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de AST y su desviación estándar.

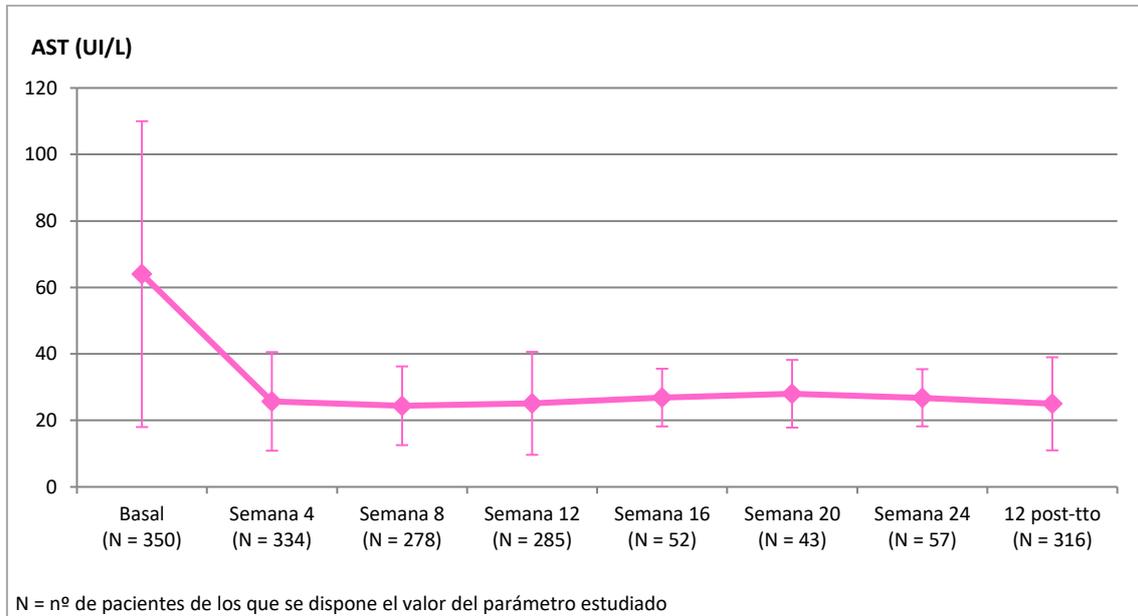
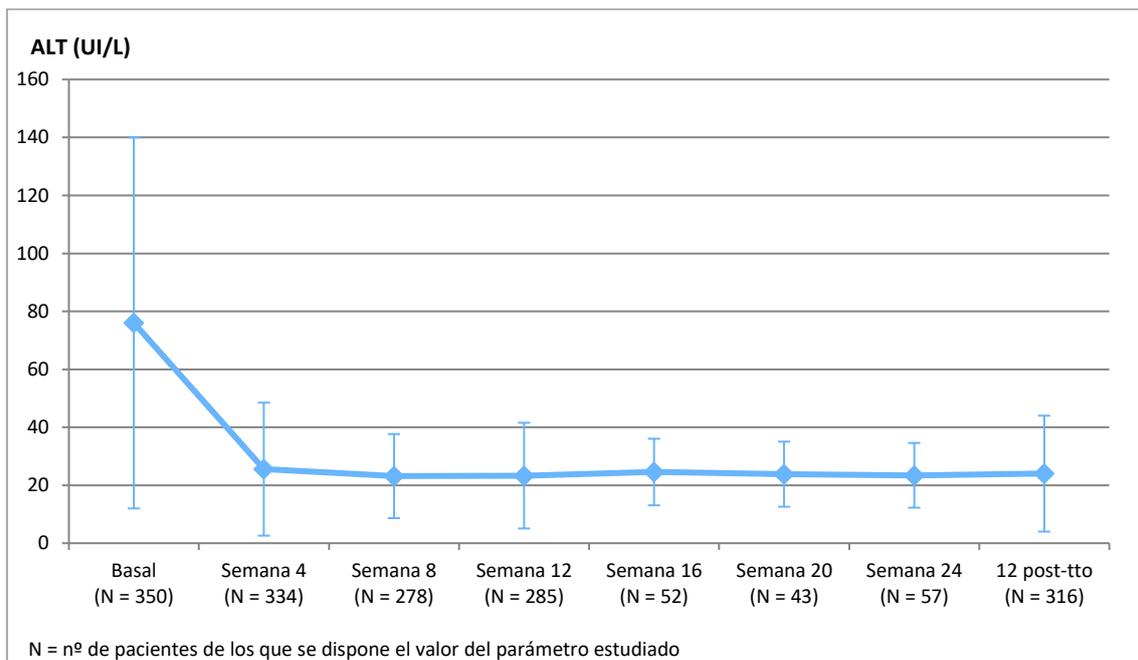


Figura 23. Evolución del nivel de ALT, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de ALT y su desviación estándar.



Al igual que ocurría con las enzimas AST y ALT, la GGT se ha normalizado rápidamente tras iniciar el tratamiento antiviral (Figura 24). La FAL se ha mantenido más o menos constante durante todo el tratamiento (Figura 25), siendo inferior 12 semanas después de su finalización.

Figura 24. Evolución del nivel de GGT, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de GGT y su desviación estándar.

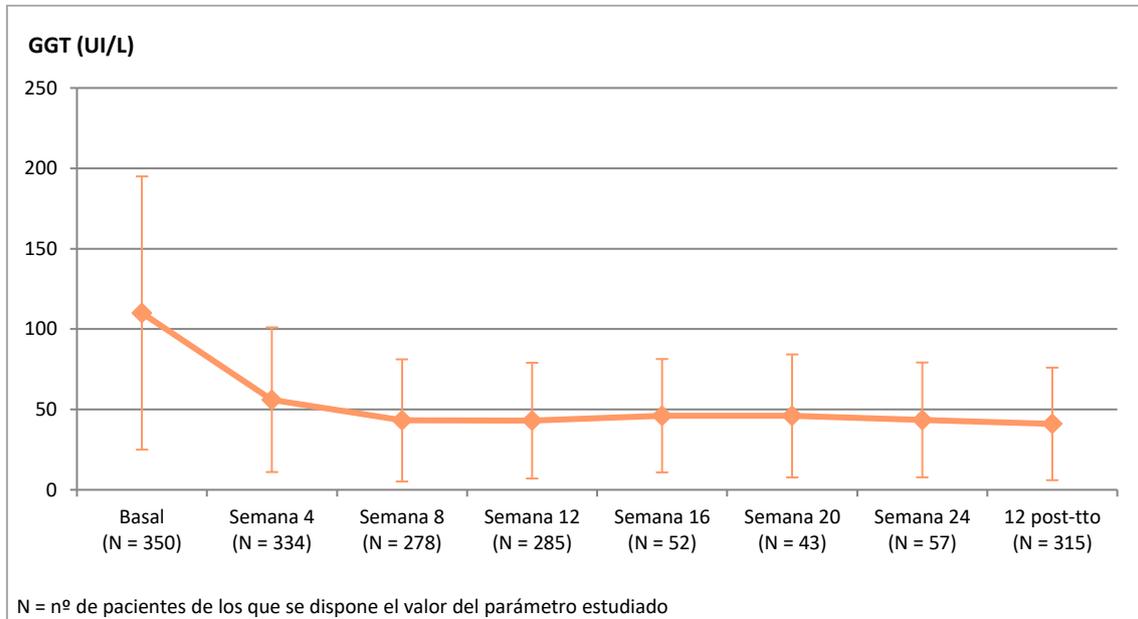
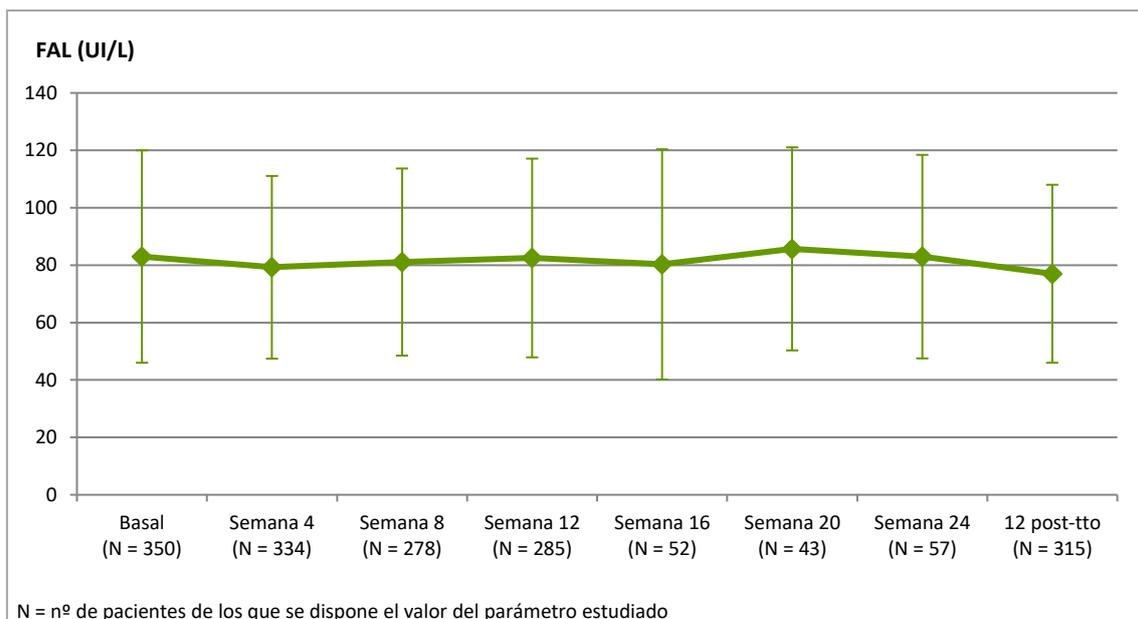
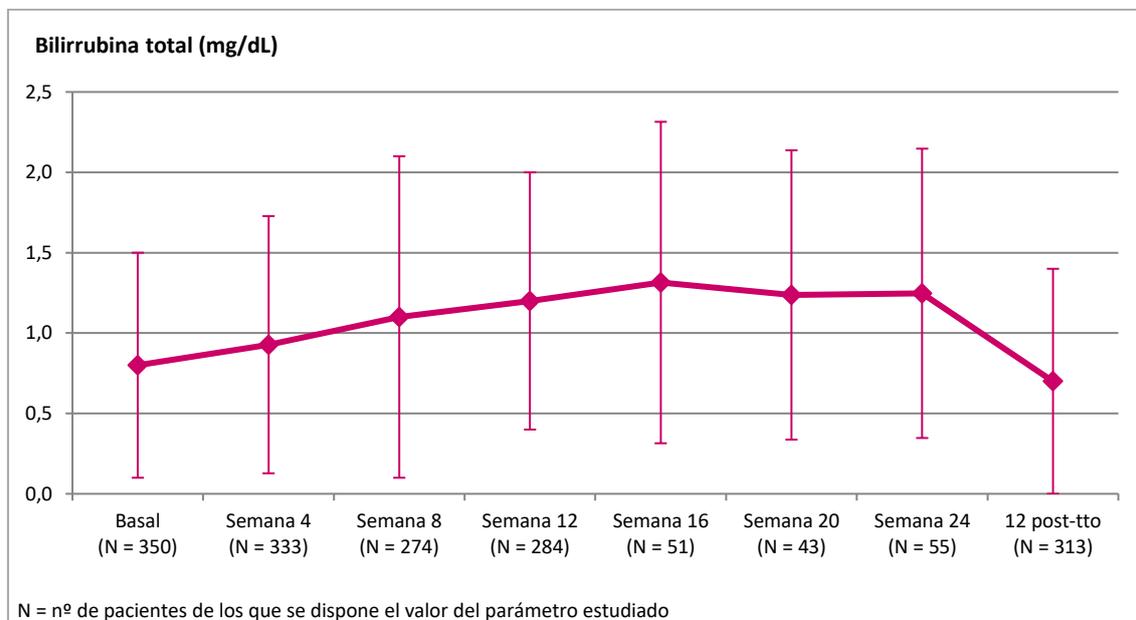


Figura 25. Evolución del nivel de FAL, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de FAL y su desviación estándar.



Por último, la bilirrubina, pese a mantener valores en rango normal durante el tratamiento, ha aumentado durante éste, descendiendo hasta un valor inferior al basal en la semana 12 tras su finalización (Figura 26).

Figura 26. Evolución del nivel de bilirrubina total, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 12 post-finalización. En el eje de abscisas se representan las semanas de tratamiento y en el eje de ordenadas el valor medio de bilirrubina total y su desviación estándar.



Al evaluar las diferencias entre los valores basales y post-finalización del tratamiento antiviral se ha detectado que el aumento del valor de leucocitos y plaquetas basal ha sido estadísticamente significativo ($p < 0,001$) frente al valor de la semana 12 y 24 post-tratamiento. Por el contrario, el nivel de hemoglobina ha sido significativamente menor en las semanas 12 y 24 post-tratamiento ($p = 0,007$ y $p = 0,003$, respectivamente) (Tablas 24 y 25).

Por otro lado, el tiempo de protrombina se ha mantenido elevado al finalizar el tratamiento con AAD, siendo además superior al finalizar el tratamiento que al inicio de éste (diferencias estadísticamente significativas sólo en la semana 12 post- tratamiento, $p = 0,002$). No hubo diferencias significativas entre el INR basal y tras la finalización del tratamiento (Tablas 24 y 25).

Tabla 24. Diferencias entre los parámetros hematológicos y de coagulación basales y en la semana 12 post-tratamiento.

Parámetro evaluado	Momento de la evaluación	Nº de muestras disponibles	Media	Desviación estándar	Significación estadística
Leucocitos (células/mL)	Inicio de tratamiento	317	6.855	2.343	p < 0,001
	Semana 12 post	317	7.239	2.417	
Hemoglobina (g/dL)	Inicio de tratamiento	317	15,0	1,8	p = 0,007
	Semana 12 post	317	14,9	2,0	
Plaquetas (células/mL)	Inicio de tratamiento	317	184.306	72.842	p < 0,001
	Semana 12 post	317	193.132	73.471	
Tiempo de protrombina (segundos)	Inicio de tratamiento	36	14,0	1,3	p = 0,002
	Semana 12 post	36	14,9	2,5	
INR (adimensional)	Inicio de tratamiento	37	1,1	0,3	p = 0,740
	Semana 12 post	37	1,1	0,2	

Tabla 25. Diferencias entre los parámetros hematológicos y de coagulación basales y en la semana 24 post-tratamiento.

Parámetro evaluado	Momento de la evaluación	Nº de muestras disponibles	Media	Desviación estándar	Significación estadística
Leucocitos (células/mL)	Inicio de tratamiento	179	6.881	2.291	p < 0,001
	Semana 24 post	179	7.530	2.758	
Hemoglobina (g/dL)	Inicio de tratamiento	179	14,9	1,9	p = 0,003
	Semana 24 post	179	14,7	2,0	
Plaquetas (células/mL)	Inicio de tratamiento	179	182.310	72.411	p < 0,001
	Semana 24 post	179	193.249	82.033	
Tiempo de protrombina (segundos)	Inicio de tratamiento	20	13,9	1,3	p = 0,058
	Semana 24 post	20	14,2	1,4	
INR (adimensional)	Inicio de tratamiento	20	1,0	0,1	p = 0,701
	Semana 24 post	20	1,1	0,1	

Tampoco se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre la glucemia basal y post-tratamiento. Sin embargo, sí se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los niveles basales y post-tratamiento de creatinina (en la semana 12 post-tratamiento, p < 0,001, p = 0,028 en la semana 24 post-tratamiento), de albúmina (p < 0,001) y de colesterol total (p < 0,001), siendo todos ellos más elevados al finalizar el tratamiento (Tablas

26 y 27). Así mismo, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los niveles basales y post-tratamiento de ferritina (basal frente a semana 12 post-tratamiento $p < 0,001$, basal frente a semana 24 post-tratamiento $p = 0,003$) y hierro ($p < 0,001$ en las semanas 12 y 24 post-tratamiento), ambos inferiores al finalizarlo (Tablas 26 y 27).

Tabla 26. Diferencias entre los parámetros bioquímicos basales y en la semana 12 post-tratamiento.

Parámetro evaluado	Momento de la evaluación	Nº de muestras disponibles	Media	Desviación estándar	Significación estadística
Glucosa (mg/dL)	Inicio de tratamiento	314	102	31	$p = 0,800$
	Semana 12 post	314	101	25	
Creatinina (mg/dL)	Inicio de tratamiento	315	0,85	0,3	$p < 0,001$
	Semana 12 post	315	0,87	0,2	
Albúmina (g/dL)	Inicio de tratamiento	307	4,4	0,5	$p < 0,001$
	Semana 12 post	307	4,5	0,4	
Colesterol total (mg/dL)	Inicio de tratamiento	297	165	34	$p < 0,001$
	Semana 12 post	297	184	35	
Ferritina ($\mu\text{g/dL}$)	Inicio de tratamiento	27	528,9	521,0	$p < 0,001$
	Semana 12 post	27	158,8	141,6	
Hierro ($\mu\text{g/dL}$)	Inicio de tratamiento	207	116,9	50,1	$p < 0,001$
	Semana 12 post	207	97,3	43,4	

Tabla 27. Diferencias entre los parámetros bioquímicos basales y en la semana 24 post-tratamiento.

Parámetro evaluado	Momento de la evaluación	Nº de muestras disponibles	Media	Desviación estándar	Significación estadística
Glucosa (mg/dL)	Inicio de tratamiento	176	100	23	$p = 0,594$
	Semana 24 post	176	102	31	
Creatinina (mg/dL)	Inicio de tratamiento	178	0,82	0,23	$p = 0,028$
	Semana 24 post	178	0,83	0,21	
Albúmina (g/dL)	Inicio de tratamiento	170	4,4	0,5	$p < 0,001$
	Semana 24 post	170	4,5	0,3	
Colesterol total (mg/dL)	Inicio de tratamiento	167	163	34	$p < 0,001$
	Semana 24 post	167	185	38	
Ferritina ($\mu\text{g/dL}$)	Inicio de tratamiento	16	537,1	529,5	$p = 0,003$
	Semana 24 post	16	231,7	218,6	
Hierro ($\mu\text{g/dL}$)	Inicio de tratamiento	118	126,2	50,0	$p < 0,001$
	Semana 24 post	118	94,8	42,4	

Respecto a la bioquímica hepática (Tablas 28 y 29), se ha observado un descenso estadísticamente significativo de todas las enzimas hepáticas ($p < 0,001$). La bilirrubina total también fue significativamente menor ($p < 0,001$) tras recibir el tratamiento antiviral.

Tabla 28. Diferencias entre el perfil hepático basal y en la semana 12 post-tratamiento.

Parámetro evaluado	Momento de la evaluación	Nº de muestras disponibles	Media	Desviación estándar	Significación estadística
AST (UI/L)	Inicio de tratamiento	316	63	45	$p < 0,001$
	Semana 12 post	316	25	14	
ALT (UI/L)	Inicio de tratamiento	315	76	64	$p < 0,001$
	Semana 12 post	315	24	20	
GGT (UI/L)	Inicio de tratamiento	315	110	107	$p < 0,001$
	Semana 12 post	315	41	38	
FAL (UI/L)	Inicio de tratamiento	315	83	37	$p < 0,001$
	Semana 12 post	315	77	31	
Bilirrubina total (mg/dL)	Inicio de tratamiento	313	0,8	0,7	$p < 0,001$
	Semana 12 post	313	0,7	0,7	

Tabla 29. Diferencias entre el perfil hepático basal y en la semana 24 post-tratamiento.

Parámetro evaluado	Momento de la evaluación	Nº de muestras disponibles	Media	Desviación estándar	Significación estadística
AST (UI/L)	Inicio de tratamiento	179	60	42	$p < 0,001$
	Semana 24 post	179	23	10	
ALT (UI/L)	Inicio de tratamiento	178	73	55	$p < 0,001$
	Semana 24 post	178	21	14	
GGT (UI/L)	Inicio de tratamiento	178	103	101	$p < 0,001$
	Semana 24 post	178	40	39	
FAL (UI/L)	Inicio de tratamiento	178	79	31	$p < 0,001$
	Semana 24 post	178	75	31	
Bilirrubina total (mg/dL)	Inicio de tratamiento	175	0,7	0,6	$p < 0,001$
	Semana 24 post	175	0,6	0,6	

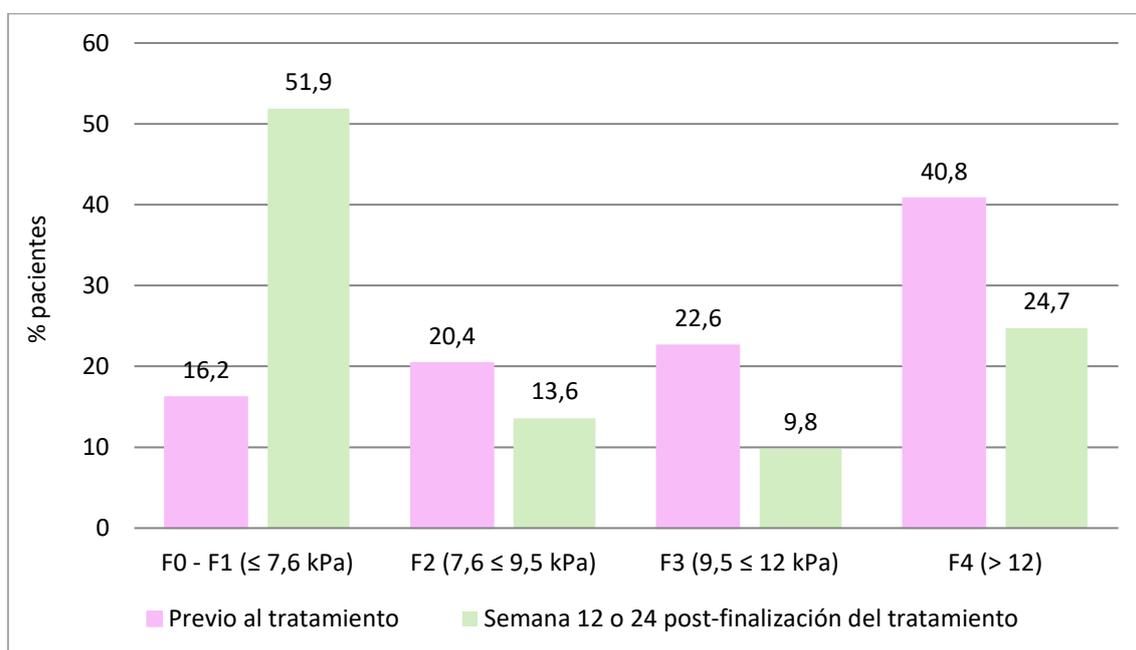
En cuanto a la rigidez hepática, al finalizar el tratamiento antiviral (semana 12 o 24 post-finalización) se dispone de datos del 67,1% (235/350) de los pacientes (Tabla 30, Figura 27). Todos ellos habían alcanzado RVS. Previo al inicio del tratamiento la mayoría de los pacientes presentaban un grado de fibrosis F4, mientras que, tras recibir la terapia antiviral, la mayoría de los pacientes presentaban un grado de fibrosis F0 – F1.

La mediana del valor del FibroScan® al inicio del tratamiento antiviral y post-finalización (considerando a los pacientes que presentan dicho dato en ambos momentos) fue de 10,8 [8,2 – 16] kPa y de 7,3 [5,8 – 11,4] kPa, respectivamente. La reducción de la rigidez hepática medida por FibroScan® tras el tratamiento con AAD fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 30. Datos de rigidez hepática pre-tratamiento y en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento.

Grado de fibrosis	Previo al tratamiento		Semana 12 o 24 post-tratamiento	
	Frecuencia (N = 235)	% pacientes	Frecuencia (N = 235)	% pacientes
F0 - F1 ($\leq 7,6$ kPa)	38	16,2	122	51,9
F2 ($7,6 \leq 9,5$ kPa)	48	20,4	32	13,6
F3 ($9,5 \leq 12$ kPa)	53	22,6	23	9,8
F4 (> 12)	96	40,8	58	24,7

Figura 27. Datos de rigidez hepática pre-tratamiento y en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento. En el eje de abscisas se representa el grado de fibrosis que presentaban los pacientes antes de recibir la terapia antiviral (rosa) y una vez finalizada esta (verde). En el eje de ordenadas se representa el porcentaje de pacientes que presentaba los diferentes grados de fibrosis.



El 54,4% de los pacientes ha mejorado la histología hepática tras recibir la terapia antiviral, mientras que el 39,6% mantuvo el mismo grado de fibrosis al inicio y al final del tratamiento. Solo el 6% obtuvo un valor de FibroScan® superior tras el tratamiento con los AAD

que al inicio (Tabla 31). Tras el tratamiento con AAD, se redujo el número de pacientes descompensados, siendo del 1,41%.

Tabla 31 . Evolución de la histología hepática según el grado de rigidez hepática: datos pre y post-tratamiento antiviral.

Rigidez hepática basal	Valor de FibroScan® (kPa) Mediana [Rango intercuartílico]	Evolución de la rigidez hepática tras el tratamiento (semana 12 o 24 post-finalización)	Valor del FibroScan® (kPa) Mediana [Rango intercuartílico] o media ± desviación estándar
F0 - F1 (N = 38)	5,3 [4,2 – 6,7]	F0 - F1 (N = 34)	5,2 [4,7 – 6,1]
		F2 (N = 4)	8,4 ± 0,5
F2 (N = 48)	8,4 [7,9 – 8,8]	F0 – F1 (N = 43)	6 [4,8 – 6,6]
		F2 (N = 3)	8,1 ± 0,6
		F3 (N = 1)	9,5
		F4 (N = 1)	14,4
F3 (N = 53)	10,4 [9,9 – 11,3]	F0 – F1 (N = 27)	6,1 [5,4 – 6,8]
		F2 (N = 11)	8 [7,9 – 8,1]
		F3 (N = 7)	9,9 [9,9 – 10,3]
		F4 (N = 8)	13,4 [13,4 - 14]
F4 (N = 96)	17,6 [14,3 – 26,3]	F0 – F1 (N = 18)	6,3 [5,9 – 6,9]
		F2 (N = 14)	8,8 [8,6 – 9,1]
		F3 (N = 15)	10,5 [10,2 – 11,5]
		F4 (N = 49)	17,8 [14,3 – 21,3]

N = nº de pacientes incluidos en cada grupo

Antes de iniciar la terapia antiviral, presentaban complicaciones relacionadas con la hepatopatía el 31,4% (110/350) de los pacientes. Al finalizar el tratamiento antiviral, ha sido posible establecer la evolución de éstas en el 97,3% (107/110) de ellos. En el 99,1% de los casos, las complicaciones desaparecieron tras recibir la terapia antiviral ($p < 0,001$). Aquellas complicaciones asociadas a la hepatopatía que permanecieron tras el tratamiento antiviral fueron: hipertensión portal (3/9), varices esofágicas (2/9), ascitis (2/9), colelitiasis (1/1), colangitis (1/9), esplenomegalia (1/9). Estos pacientes también alcanzaron RVS.

Previo al inicio del tratamiento antiviral, 17/350 pacientes presentaban manifestaciones extrahepáticas. Al finalizar el tratamiento, se dispone de datos del 82,4% (14/17) de los pacientes que las presentaron basalmente. Tras finalizar la terapia antiviral, el 42,9% de ellos no presentaba dichas complicaciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,031$). Ningún paciente registró aparición *de novo* de manifestaciones extrahepáticas.

Tras el tratamiento antiviral, la púrpura trombocitopénica se había resuelto en 5/7 pacientes (en 1/7 no se resolvió y en 1/7 se desconoce el resultado), la crioglobulinemia en 2/3 pacientes (en 1/3 se desconoce el resultado) y la porfiria cutánea tarda había desaparecido en 1/4 pacientes (2/4 permanece y 1/4 se desconoce el resultado). En el caso de la glomerulonefritis, se ha observado descenso de la proteinuria y desaparición de la hematuria, aunque ha persistido el filtrado glomerular elevado. Tanto la glomerulonefritis como el linfoma de células B no Hodgkin han permanecido tras finalizar el tratamiento antiviral.

Todos los pacientes que presentaron manifestaciones extrahepáticas al inicio del tratamiento alcanzaron RVS. Después de recibir la terapia antiviral, solo 1/3 pacientes en lista de trasplante hepático ha permanecido en ella. Ningún paciente ha sido trasplantado en el período de estudio. Durante el tratamiento antiviral, sólo un paciente ha sufrido descompensación hepática.

6.10 INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES EN LA RESPUESTA. ANÁLISIS UNI Y MULTIVARIANTE.

6.10.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE

Con objeto de establecer los factores predictivos de respuesta y de no respuesta al tratamiento en la semana 12 y/o 24 se ha realizado un análisis univariante de las variables demográficas, epidemiológicas, histológicas, dependientes del VHC, bioquímicas, hematológicas y relacionadas con el tratamiento antiviral.

Se ha observado relación significativa ($p = 0,002$) entre el alcance de RVS y el IMC, siendo el $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ más frecuente en los pacientes que no alcanzaron RVS (Tabla 32). También se ha encontrado relación significativa ($p = 0,016$) entre el alcance de RVS y la presencia de diabetes, siendo ésta más frecuente en los pacientes que no alcanzaron el objetivo farmacoterapéutico (Tabla 32).

Tabla 32. Análisis univariante de las variables cualitativas sociodemográficas y epidemiológicas basales en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa.

Variable	RVS n (%)	No RVS n (%)	p	Odds Ratio (IC95%)
Sexo				
- Hombre	212 (95,1%)	12 (5,4%)	0,778	
- Mujer	118 (95,9%)	5 (4,9%)		
IMC (kg/m ²)				
- < 30	259 (97,4%)	7 (2,6%)	0,002	7,4 (2,33 – 23,46) ($\phi = 0,219$)
- ≥ 30	30 (83,3%)	6 (16,7%)		
Coinfección VIH				
- Coinfectados	96 (95%)	5 (5%)	1,0	
- No coinfectados	233 (95,1%)	12 (4,9%)		
Coinfección VHB				
- Coinfectados	5 (100%)	-	1,0	
- No coinfectados	323 (95%)	17 (5%)		
Diabetes				
- Si	40 (87%)	6 (13%)	0,016	3,97 (1,38– 11,24) ($\phi = 0,147$)
- No	289 (96,3%)	11 (3,7%)		
Presencia de otras comorbilidades				
- Si	229 (94,2%)	14 (5,8%)	0,396	
- No	100 (97,1%)	3 (2,9%)		

RVS: respuesta viral sostenida; NA: no aplicable; IMC: índice de masa corporal.

Por el contrario, no se ha encontrado relación entre el sexo ($p = 0,778$), la coinfección VIH ($p = 1,0$), la coinfección VHB ($p = 1,0$), la presencia de otras comorbilidades ($p = 0,396$) y el alcance de RVS (Tabla 32). Tampoco se ha hallado relación estadísticamente significativa ($p = 0,713$) entre la vía de contagio del VHC (para poder establecer diferencias se agruparon las categorías en vía de transmisión parenteral y no parenteral), ni entre la presencia de hábitos tóxicos en el momento de iniciar el tratamiento antiviral y el alcance de RVS (tabaco $p = 0,915$; alcohol $p = 1,0$; otras drogas $p = 0,613$).

La tasa de fracasos de tratamiento ha sido superior en los pacientes que presentaban un grado de fibrosis F4. Sin embargo, no se ha hallado relación significativa entre alcanzar RVS y la presencia de cirrosis ($p = 0,101$), ni con haber padecido carcinoma hepatocelular previo al inicio del tratamiento antiviral ($p = 0,183$) (Tabla 33).

Tabla 33. Análisis univariante de las variables histológicas y relacionadas con la hepatopatía basales en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa.

Variable	RVS n (%)	No RVS n (%)	p	Odds Ratio (IC95%)
Grado de fibrosis hepática				
- F4	136 (92,5%)	11 (7,5%)	-	NA
- F3	71 (97,3%)	2 (2,7%)		
- F2	63 (94%)	4 (6%)		
- F1	58 (100%)	-		
Cirrosis				
- Si	136 (92,5%)	11 (7,5%)	0,101	NA
- No	192 (97%)	6 (3%)		
Carcinoma hepatocelular previo al tratamiento con AAD				
- Si	3 (75%)	1 (25%)	0,183	NA
- No	326 (95,3%)	16 (4,7%)		
Complicaciones relacionadas con la hepatopatía				
- Si	95 (89,7%)	11 (10,4%)	0,004	4,51 (1,62– 12,56)
- No	234 (97,5%)	6 (2,5%)		($\phi = 0,166$)
Manifestaciones extrahepáticas				
- Si	16 (94,1%)	1 (5,9%)	0,983	NA
- No	313 (95,1%)	16 (4,9%)		

RVS: respuesta viral sostenida; NA: no aplicable; AAD: antivirales de acción directa.

Tampoco hubo relación significativa entre el alcance de RVS y el haber tenido descompensaciones hepáticas previas ($p = 0,538$) y estar en lista de trasplante hepático ($p = 1,0$).

Sin embargo, sí se ha detectado relación significativa entre la presencia de complicaciones relacionadas con la hepatopatía y la no respuesta al tratamiento antiviral ($p = 0,004$) (Tabla 33). Las complicaciones con la hepatopatía que se han relacionado con no alcanzar la RVS han sido: esplenomegalia ($p = 0,042$; OR: 3,28 (IC95%: 1,99 - 9,85); $\phi = 0,141$;) gastropatía por hipertensión portal ($p = 0,030$; OR: 10,83 (IC95% 1,83 – 63,89); $\phi = 0,193$) e hipertensión portal ($p = 0,049$; OR: 3,58 (IC95%: 1,09 - 11,78); $\phi = 0,119$).

Finalmente, no se ha encontrado relación significativa entre alcanzar RVS y la presencia de manifestaciones extrahepáticas ($p = 0,983$) (Tabla 33), independientemente del tipo de manifestación presentada (púrpura trombocitopénica, porfiria cutánea tarda, linfoma de Hodgkin de células B, glomerulonefritis membranoproliferativa).

Atendiendo a las variables relacionadas con el VHC, la tasa de RVS en los distintos genotipos ha oscilado entre el 90 % - 100%: 90,9% genotipo 1, 97,2% genotipo 1a, 93,6% genotipo 1b, 100% genotipo 2, 95,8% genotipo 3, 100% genotipo 4 y 90,6% coinfectados. Debido al escaso número de pacientes que no alcanzaron RVS de cada genotipo, no ha sido posible establecer la significación de las diferencias observadas. Al analizar los genotipos agrupados en genotipo 1/no 1, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,867$).

Al evaluar el porcentaje de RVS según el polimorfismo de la IL28B, aunque es similar en todos ellos, es ligeramente superior con el polimorfismo TT; no obstante, no ha sido posible establecer diferencias entre ellos debido al bajo número de pacientes que no alcanzaron RVS. Por esta misma razón, no ha sido posible determinar la influencia del polimorfismo Q80K la RVS. Además, el alcance de respuesta ha sido independiente de la CV (estratificada según fuera superior o inferior a 800.000 copias) al inicio del tratamiento ($p = 0,332$) (Tabla 34).

Tabla 34. Análisis univariante de las variables cualitativas relacionadas con el virus de la hepatitis C.

Variable	RVS n (%)	No RVS n (%)	p	Odds Ratio (IC95%)
Carga viral				
- < 800.000 UI/mL	105 (97,2%)	3 (2,8%)	0,332	NA
- ≥ 800.000 UI/mL	224 (94,1%)	14 (5,9%)		

RVS: respuesta viral sostenida; NA: no aplicable.

Cuando se ha analizado el porcentaje de RVS analizando los esquemas de tratamiento, se ha observado que fueron similares en todos los regímenes farmacoterapéuticos. En este caso, tampoco ha sido posible determinar la significación de las diferencias observadas debido al bajo número de pacientes que no alcanzaron RVS. Sin embargo, al analizar los distintos fármacos individualmente se observó que PEG y SMV fueron fármacos más frecuentemente prescritos en pacientes que no alcanzaron RVS (Tabla 35), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,044$ y $p = 0,016$, respectivamente).

Tabla 35. Análisis univariante de las variables cualitativas relacionadas el tratamiento antiviral.

Variable	RVS n (%)	No RVS n (%)	p	Odds Ratio (IC95%)
PEG				
- Si	14 (82,3%)	3 (17,7%)	0,044	4,82 (1,24– 18,72) ($\phi = 0,133$)
- No	315 (95,7%)	14 (4,3%)		
RBV				
- Si	116 (93,5%)	8 (6,5%)	0,465	NA
- No	213 (95,9%)	9 (4,1%)		
SMV				
- Si	28 (84,8%)	5 (15,2%)	0,016	4,47 (1,47– 13,6) ($\phi = 0,152$)
- No	301 (96,2%)	12 (3,8%)		
SOF				
- Si	261 (95,3%)	13 (4,7%)	0,762	NA
- No	68 (94,4%)	4 (5,6%)		
LDV				
- Si	178 (95,7%)	8 (4,3%)	0,750	NA
- No	151 (94,4%)	9 (5,6%)		
DCV				
- Si	47 (97,9%)	1 (2,1%)	0,485	NA
- No	282 (94,6%)	16 (5,4%)		
DSV				
- Si	53 (96,4%)	2 (3,6%)	1	NA
- No	276 (94,8%)	15 (5,2%)		
OMV/PTV/Rtv				
- Si	61 (96,8%)	2 (3,2%)	0,748	NA
- No	268(93,7%)	15 (4,3%)		

RVS: respuesta viral sostenida; NA: no aplicable.

Por otro lado, se han alcanzado tasas de RVS superiores al 92% con todas las duraciones de tratamiento. No ha sido posible establecer la significación de las diferencias observadas debido al bajo número de pacientes que no alcanzaron RVS. Es importante mencionar que el alcance de RVS fue independiente de que el paciente fuera *naïve* o pretratado ($p = 1,0$), a pesar de que el porcentaje de respuesta alcanzado fue ligeramente superior en el grupo de pacientes *experienced* (95,6% de RVS en pretratados frente al 94,9% en *naïve*). La presencia o no de tratamientos concomitantes ($p = 0,51$) y el alcance de RVR en la semana 4 ($p = 1,0$) tampoco se identificaron como factores predictivos de respuesta (mostraron RVR el 93,4% de los pacientes).

Tabla 36. Análisis univariante de las variables cuantitativas en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa.

	RVS (media \pm desviación estándar)	No RVS (media \pm desviación estándar)	P	Odds Ratio (IC95%)
Edad (años)	53,6 \pm 11	54,9 \pm 7,8	0,329	NA
IMC (kg/m ²)	25,2 \pm 4,2	28,8 \pm 6,3	0,035	1,172 (1,052 – 1,0307)
Grado de fibrosis hepática (kPa)	14,4 \pm 11,4	22,7 \pm 12,8	0,004	1,039 (1,009 – 1,071)
Leucocitos (células/mL)	6.865 \pm 2.288	6.092 \pm 2.442	0,067	NA
Hemoglobina (g/dL)	15 \pm 1,8	15 \pm 1,8	0,578	NA
Plaquetas (cél/mL)	184.445 \pm 71.723	136.647 \pm 59.126	0,005	1,011 (1,004 – 1,015)
Tiempo de protrombina (s)	13,6 \pm 1,2	13,7 \pm 1,2	0,630	NA
INR	1,05 \pm 0,2	1,07 \pm 0,1	0,114	NA
Glucosa (mg/dL)	100 \pm 26	126 \pm 64	0,006	1,015 (1,005 – 1,025)
Creatinina (mg/dL)	0,85 \pm 0,29	0,97 \pm 0,5	0,544	NA
Albúmina (g/dL)	4,4 \pm 0,5	4,1 \pm 0,6	0,017	0,362 (0,156 – 0,840)
Colesterol Total (mg/dL)	165 \pm 35	146 \pm 26	0,019	0,981 (0,964 – 0,998)
AST (UI/L)	62 \pm 44	81 \pm 42	0,011	1,007 (1,001 – 1,016)
ALT (UI/L)	76 \pm 65	82 \pm 34	0,051	NA
GGT (UI/L)	107 \pm 60	172 \pm 115	0,045	1,003 (1,001 – 1,006)
FAL (UI/L)	81 \pm 34	114 \pm 59	0,026	1,016 (1,006 – 1,025)
Bilirrubina total (mg/dL)	0,78 \pm 0,65	0,80 \pm 0,54	0,576	NA
Ferritina (mcg/L)	304 \pm 213	605 \pm 578	0,150	NA
Hierro (mcg/dL)	118,9 \pm 51,3	97,5 \pm 50,4	0,138	NA
Carga viral (UI/mL)	4.240.428 \pm 3.141.647	2.960.201 \pm 2.120.908	0,066	NA

RVS: respuesta viral sostenida; IMC: índice de masa corporal.

Al analizar a las variables cuantitativas (Tabla 36), se identificaron como variables predictivas de no respuesta un mayor IMC ($p = 0,035$), mayor grado de fibrosis atendiendo al valor del FibroScan® ($p = 0,004$), glucemia más elevada ($p = 0,006$) y niveles más altos de AST ($p = 0,011$), GGT ($p = 0,045$) y FAL ($p = 0,026$) al inicio del tratamiento antiviral. Como variables predictivas de respuesta, se identificaron niveles basales más elevados de plaquetas ($p = 0,005$), albúmina ($p = 0,017$) y colesterol total ($p = 0,019$). No se encontró relación estadísticamente significativa entre la CV basal (analizada cuantitativamente) y el alcance de RVS ($p = 0,066$). La adherencia media al tratamiento antiviral fue $99,4 \pm 2,8\%$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,083$) entre el grado de adherencia y alcanzar o no RVS.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los análisis de las distintas variables estudiadas, se han postulado en nuestro trabajo como factores predictivos de RVS un mayor nivel basal de plaquetas, albúmina y colesterol total. Por otro lado, como factores predictivos de no alcanzar RVS se han identificado: presencia de diabetes y de complicaciones relacionadas con la hepatopatía (dentro de estas: esplenomegalia, hipertensión portal y gastropatía por hipertensión portal), mayor IMC, mayor grado de fibrosis atendiendo al valor del FibroScan®, recibir tratamiento con PEG o SMV, y niveles basales más elevados de glucosa, AST, GGT y FAL.

Pacientes que reciben terapias libres de interferón

Al realizar el análisis univariante en la población que recibió esquemas de tratamiento antiviral libres de interferón, también se ha observado un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y presencia de diabetes con mayor frecuencia en aquellos pacientes que no alcanzaron RVS, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,027$ y $p = 0,003$, respectivamente) (Tabla 37). En esta población tampoco se ha encontrado relación entre el sexo ($p = 0,432$), la coinfección VIH ($p = 1,0$), la coinfección VHB ($p = 1,0$), la presencia de otras comorbilidades ($p = 0,396$) y el alcance de RVS (Tabla 37).

La tasa de fracasos de tratamiento ha sido superior en los pacientes que presentaban un grado de fibrosis F4, aunque no se ha hallado relación significativa entre no alcanzar RVS y la presencia de cirrosis ($p = 0,085$) (Tabla 38). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre alcanzar RVS y el haber padecido carcinoma hepatocelular previo al inicio del tratamiento antiviral ($p = 0,160$). Además, haber presentado descompensaciones previas tampoco parece que influya en el alcance de RVS ($p = 0,675$). Entre los pacientes que recibieron terapias libres de interferón no había ninguno candidato a trasplante hepático, no siendo posible establecer diferencias en este caso (Tabla 38).

Tabla 37. Análisis univariante de las variables cualitativas sociodemográficas y epidemiológicas basales en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa en esquemas libres de interferón.

Variable	RVS n (%)	No RVS n (%)	p	Odds Ratio (IC95%)
Sexo				
- Hombre	201 (94,4%)	12 (5,6%)	0,432	NA
- Mujer	114 (98,3%)	2 (1,7%)		
IMC				
- < 30	246 (98,4%)	4 (1,6%)	0,003	8,48 (2,31 – 31,06) (ϕ = 0,219)
- \geq 30	29 (82,9%)	6 (17,1%)		
Coinfección VIH				
- Coinfectados	94 (95,9%)	4 (4,1%)	1,0	
- No coinfectados	221 (95,7%)	10 (4,3%)		
Coinfección VHB				
- Coinfectados	4 (100%)	-	1,0	
- No coinfectados	310 (95,7%)	14 (4,3%)		
Diabetes				
- Si	39 (88,6%)	5 (11,4%)	0,027	3,932 (1,25– 12,33) (ϕ = 0,137)
- No	276 (96,8%)	9 (3,2%)		
Presencia de otras comorbilidades				
- Si	215 (94,3%)	13 (5,7%)	0,396	
- No	100 (99%)	1 (1%)		

RVS: respuesta viral sostenida; NA: no aplicable; IMC: índice de masa corporal.

Por otro lado, la presencia de complicaciones relacionadas con la hepatopatía se ha asociado con una menor tasa de RVS ($p = 0,002$) (Tabla 38), siendo la presencia de esplenomegalia ($p = 0,020$; OR: 4,306 (IC95%: 1,367 – 13,557); $\phi = 0,147$;) gastropatía por hipertensión portal ($p = 0,023$; OR: 12,958 (IC95% 2,158 – 77,819); $\phi = 0,172$) e hipertensión portal ($p = 0,030$; OR: 4,450 (IC95%: 1,303 – 15,166); $\phi = 0,119$) las complicaciones que se han relacionado con tasas de RVS inferiores. Finalmente, no se ha encontrado relación significativa entre alcanzar RVS y la presencia de manifestaciones extrahepáticas ($p = 1,0$) (Tabla 38), independientemente del tipo de manifestación presentada (púrpura trombocitopénica, porfiria cutánea tarda, linfoma de Hodgkin de células B, glomerulonefritis membranoproliferativa).

Atendiendo a las variables relacionadas con el VHC, como ya se ha indicado anteriormente en los esquemas con AAD libres de interferón, la tasa de RVS en los distintos genotipos ha oscilado entre el 90 % - 100%. Debido al escaso número de pacientes que no alcanzaron RVS de cada genotipo, no ha sido posible establecer la significación de las diferencias

observadas. Al analizar los genotipos agrupados en genotipo 1/no 1, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,989$).

Tabla 38. Análisis univariante de las variables histológicas y relacionadas con la hepatopatía basales en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa en esquemas libres de interferón.

Variable	RVS media \pm DS o n(%)	No RVS media \pm DS o n(%)	p	Odds Ratio (IC95%)
Cirrosis				
- Si	129 (93,5%)	9 (6,5%)	0,085	NA
- No	185 (97,4%)	6 (2,6%)		
Carcinoma hepatocelular previo al tratamiento con AAD				
- Si	3 (75%)	1 (25%)	0,160	NA
- No	312 (96%)	13 (4%)		
Complicaciones relacionadas con la hepatopatía				
- Si	91 (90,1%)	10 (9,9%)	0,002	6,514 (1,882 –20,124) ($\phi = 0,183$)
- No	224 (98,2%)	4 (1,8%)		
Manifestaciones extrahepáticas				
- Si	14 (100%)	-	1	NA
- No	301 (95,6%)	14 (4,4%)		

RVS: respuesta viral sostenida; DS: desviación estándar; NA: no aplicable; AAD: antivirales de acción directa.

De la misma manera que ocurría con los esquemas que incorporaban interferón, al analizar el porcentaje de RVS según el polimorfismo de la IL28B en los esquemas con AAD que no incorporaban este fármaco, aunque es similar, en todos ellos es ligeramente superior con el polimorfismo TT. No obstante, tampoco ha sido posible establecer diferencias entre ellos debido al bajo número de pacientes que no alcanzaron RVS. Además, el alcance de respuesta ha sido independiente de que la CV al inicio del tratamiento fuera superior o inferior a 800.000 UI/mL ($p = 0,298$).

Por otro lado, se ha detectado que las tasas RVS atendiendo a los esquemas de tratamiento empleado han sido similares con todos los regímenes farmacoterapéuticos. En este caso, tampoco ha sido posible determinar la significación de las diferencias observadas debido al bajo número de pacientes que no alcanzaron RVS. Sin embargo, al analizar los distintos fármacos individualmente se observó que, en los esquemas de AAD libres de interferón, SMV fue el fármaco prescrito con más frecuencia en pacientes que no alcanzaron el objetivo

farmacoterapéutico ($p = 0,042$) (Tabla 39). Por otro lado, se han observado tasas de RVS superiores al 92% con todas las duraciones de tratamiento. No ha sido posible establecer la significación de las diferencias observadas debido al bajo número de pacientes que no alcanzaron RVS. Es importante mencionar que el alcance de RVS fue independiente de que el paciente fuera *naïve* o pretratado ($p = 0,762$), a pesar de que el porcentaje de respuesta alcanzado fue ligeramente inferior en el grupo de pacientes *experienced* (95,3% de RVS en pretratados frente al 95,9% en *naïve*). La presencia o no de tratamientos concomitantes ($p = 0,531$) y el alcance de RVR en la semana 4 ($p = 1,0$) tampoco se identificaron como factores predictivos de respuesta (mostraron RVR el 91,8% de los pacientes).

Tabla 39. Análisis univariante de las variables farmacoterapéuticas en la respuesta al tratamiento con los antivirales de acción directa utilizados en esquemas libres de interferón.

Variable	RVS n (%)	No RVS n (%)	p	Odds Ratio (IC95%)
RBV				
- Si	102 (95,3%)	5 (4,7%)	0,777	NA
- No	213 (95,9%)	9 (4,1%)		
SMV				
- Si	20 (87%)	3 (13%)	0,042	3,856 (2,956– 16,887) ($\phi = 0,143$)
- No	295 (96,4%)	11 (3,6%)		
SOF				
- Si	255 (95,5%)	12 (4,5%)	1	NA
- No	60 (96,8%)	2 (3,2%)		
LDV				
- Si	178 (95,7%)	8 (4,3%)	0,750	NA
- No	137 (95,8%)	6 (4,2%)		
DCV				
- Si	47 (97,9%)	1 (2,1%)	0,702	NA
- No	268 (95,4%)	13 (4,6%)		
DSV				
- Si	53 (96,4%)	2 (3,6%)	1	NA
- No	262 (95,6%)	12 (4,4%)		
OMV/PTV/Rtv				
- Si	61 (96,8%)	2 (3,2%)	0,963	NA
- No	254 (95,5%)	12 (4,5%)		

RVS: respuesta viral sostenida; NA: no aplicable.

Al analizar a las variables cuantitativas (Tabla 40), se identificaron como variables predictivas de no respuesta mayor grado de fibrosis atendiendo al valor del FibroScan® (p = 0,001), glucemia más elevada (p = 0,005) y niveles más altos de AST (p = 0,007), ALT (p = 0,047) y FAL (p = 0,034) al inicio del tratamiento antiviral. Como variables predictivas de respuesta, se identificaron niveles basales más elevados de plaquetas (p = 0,003), albúmina (p = 0,024) y colesterol total (p = 0,010). No se encontró relación estadísticamente significativa entre la CV basal (analizada cuantitativamente) (p = 0,051) y el alcance de RVS. La adherencia media al tratamiento antiviral fue 99,3 ± 2,9%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,081) entre el grado de adherencia y alcanzar o no RVS.

Tabla 40. Análisis univariante de las variables cuantitativas en la respuesta al tratamiento con antivirales de acción directa en esquemas libres de interferón.

	RVS (media ± DS)	No RVS (media ± DS)	P	Odds Ratio (IC95%)
Edad (años)	53,7 ± 11,1	54,4 ± 8,4	0,329	NA
FibroScan®	14,4 ± 11,5	23,5 ± 16,3	0,001	1,040 (1,008 – 1,074)
Carga viral (UI/mL)	2.938.756 ± 2.135.867	4.856.817 ± 3.514.727	0,051	NA
Leucocitos (células/mL)	6.858 ± 2.693	6.182 ± 2.693	0,125	NA
Hemoglobina (g/dL)	15 ± 1,8	14,8 ± 1,9	0,807	NA
Plaquetas (cél/mL)	184.519 ± 71.723	128.929 ± 71.751	0,003	1,004 (1,001 - 1,006)
Tiempo de protrombina (s)	13,7 ± 1,3	13,6 ± 1,3	0,779	NA
INR	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,250	NA
Glucosa (mg/dL)	100 ± 27	125 ± 68	0,005	1,013 (1,003-1,024)
Creatinina (mg/dL)	0,85 ± 0,29	1,04 ± 0,52	0,184	NA
Albúmina (g/dL)	165 ± 34	145 ± 23	0,024	0,979 (0,961-0,999)
Colesterol Total (mg/dL)	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,6	0,010	0,322 (0,132-0,786)
AST (UI/L)	61 ± 42	87 ± 44	0,007	1,010 (1,001-1,019)
ALT (UI/L)	74 ± 57	86 ± 36	0,047	1,003 (1,001-1,005)
GGT (UI/L)	107 ± 60	171 ± 113	0,066	NA
FAL (UI/L)	81 ± 34	115 ± 60	0,034	1,015 (1,006-1,025)
Bilirrubina total (mg/dL)	0,78 ± 0,62	0,81 ± 0,55	0,395	NA
Ferritina (mcg/L)	307 ± 220	605 ± 526	0,155	NA
Hierro (mcg/dL)	119 ± 51	97 ± 52	0,158	NA

RVS: respuesta viral sostenida; DS: desviación estándar; NA: no aplicable.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los análisis de las distintas variables estudiadas en la población que recibió terapias con AAD libres de interferón, se han postulado en nuestro trabajo como factores predictivos de RVS un mayor nivel basal de plaquetas, albúmina y colesterol total. Por el contrario, como factores predictivos de no alcanzar RVS se han identificado: presencia de diabetes y de complicaciones relacionadas con la hepatopatía (dentro de estas: esplenomegalia, hipertensión portal y gastropatía por hipertensión portal), $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, mayor grado de fibrosis hepática (valor de FibroScan®), recibir tratamiento con SMV, y niveles basales más elevados de glucosa, AST, ALT y FAL.

6.10.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Con objeto de determinar los factores predictores de RVS de forma independiente, se diseñó un modelo predictivo en el que se incluyeron las variables que obtuvieron significación estadística en el modelo de regresión logística para predecir la negativización de la CV en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento. Con ellas se ha realizado un modelo de regresión logística multivariante, ajustando por las variables de confusión.

Las variables independientes incluidas fueron: presencia de diabetes, complicaciones por la hepatopatía, esplenomegalia, gastropatía por hipertensión portal, hipertensión portal, recibir tratamiento con SMV, recibir tratamiento con PEG, IMC, nivel basal de plaquetas, nivel basal de glucosa, nivel basal de albúmina sérica, nivel basa de colesterol total, y nivel basal de AST, GGT y FAL.

El análisis realizado necesitó 4 pasos para alcanzar el modelo (Tabla 41). El conjunto de variables que quedaron en el modelo (Tabla 41) permite explicar el 25,4% de la variación de la variable dependiente RVS (R^2 de Nagelkerke = 0,254).

Este modelo de regresión logística tiene muy buena especificidad (100%). Sin embargo, la sensibilidad es muy baja (14,3%). Esto quiere decir que el modelo clasifica correctamente al 100% de los pacientes que alcanzan RVS, pero solo clasifica bien al 14,3% de los pacientes que no alcanzan RVS. Dicho modelo clasifica correctamente al 96,3% de los pacientes.

Tabla 41. Tabla de clasificación del modelo de regresión logística.

Observado		Pronosticado			
		RVS 12/24 RECODIFICADA		Porcentaje correcto	
		SI	NO		
Paso 1	RVS 12/24	SI	307	0	100,0%
	RECODIFICADA	NO	14	0	0,0%
	Porcentaje global				95,6%
Paso 2	RVS 12/24	SI	307	0	100,0%
	RECODIFICADA	NO	14	0	0,0%
	Porcentaje global				95,6%
Paso 3	RVS 12/24	SI	307	0	100,0%
	RECODIFICADA	NO	13	1	7,1%
	Porcentaje global				96,0%
Paso 4	RVS 12/24	SI	307	0	100,0%
	RECODIFICADA	NO	12	2	14,3%
	Porcentaje global				96,3%

RVS: respuesta viral sostenida

El modelo que se ha obtenido establece que (Tabla 42):

- hay 4,029 (IC95%: 1,121 - 14,479) veces más oportunidades de encontrar diabéticos entre los pacientes que no alcanzaron RVS que entre los que sí.
- hay 18,458 (IC95%: 2,209 - 154,232) veces más oportunidades de encontrar gastropatía por hipertensión portal entre los pacientes que no alcanzaron RVS que entre los que sí.
- hay 7,282 (IC95%: 1,972 - 26,894) veces más oportunidades de encontrar el fármaco SMV en los pacientes que no alcanzaron RVS que entre los que sí.
- las oportunidades de alcanzar RVS son 0,983 (IC95%: 0,971 – 0,996) menos por un cambio en la unidad de FAL.

Tabla 42. Variables incluidas en el modelo de regresión logística final.

	β	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Diabetes	1,394	0,653	4,561	1	0,033	4,029	1,121	14,479
Gastropatía por HTP	2,916	1,083	7,245	1	0,007	18,458	2,209	154,232
SMV	1,985	0,667	8,872	1	0,003	7,282	1,972	26,894
FAL (UI/mL)	0,017	0,006	7,055	1	0,008	0,983	0,971	0,996
Constante	-5,564	0,835	44,355	1	0,000	0,004		

HTP: hipertensión portal; SMV: simeprevir; FAL: fosfatasa alcalina; β : coeficiente β del test de Wald; ET: error típico; Wald: test de Wald; gl: grados de libertad; Exp(B): Odds Ratio; IC95%: intervalo de confianza 95%

Pacientes que reciben terapias libres de interferón

Con objeto de conocer los factores predictores de RVS de forma independiente en las terapias libres de interferón, se diseñó otro modelo predictivo. Inicialmente también se incluyeron las variables que obtuvieron significación estadística en el modelo de regresión logística para predecir la negativización de la CV en la semana 12 y/o 24 post-tratamiento, y posteriormente se llevó a cabo un modelo de regresión logística multivariante, ajustando por las variables de confusión.

En esta ocasión, las variables independientes incluidas fueron: presencia de diabetes, complicaciones por la hepatopatía, esplenomegalia, gastropatía por hipertensión portal, hipertensión portal, IMC ≥ 30 kg/m², recibir tratamiento con SMV, grado de fibrosis hepática (FibroScan®), nivel basal de plaquetas, nivel basal de glucosa, nivel basal de albúmina sérica, nivel basa de colesterol total, y nivel basal de AST, ALT y FAL.

El análisis realizado necesitó en este caso 2 pasos para alcanzar el modelo. El conjunto de variables que quedaron en él (Tabla 43) permite explicar el 24,6% de la variación en la respuesta al tratamiento antiviral (R^2 de Nagelkerke = 0,246).

Este modelo de regresión logística presenta también muy buena especificidad (100%), pero nula sensibilidad: clasifica correctamente al 100% de los pacientes que alcanzan RVS, pero no es capaz de clasificar a aquellos que no lo hacen. De esta forma, este modelo clasifica correctamente al 97% de los pacientes de este estudio, y establece que (Tabla 38):

- hay 5,505 (IC95%: 1,213-24,979) veces más posibilidades de encontrar un IMC \geq 30 kg/m² en los pacientes que no alcanzaron la RVS que en los que sí.
- hay 11,610 (IC95%: 1,340-100,574) veces más posibilidades de encontrar complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática en los pacientes que no lograron una RVS que en los que sí.

Tabla 43. Variables incluidas en el modelo de regresión logística final en la población que recibió esquemas farmacoterapéuticos libres de interferón.

	β	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	IC95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
IMC \geq 30 kg/m²	1,706	0,772	4,886	1	0,027	5,505	1,213	24,979
Complicaciones relacionadas con la hepatopatía	2,452	1,102	4,954	1	0,026	11,310	1,340	100,574
Constante	-5,416	1,021	28,147	1	0,000	0,004		

IMC: índice de masa corporal; β : coeficiente β del test de Wald; ET: error típico; Wald: test de Wald; gl: grados de libertad; Exp(B): Odds Ratio; IC95%: intervalo de confianza 95%

6.11 CLASIFICACIÓN DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS REALIZADAS

La AF en el área de Pacientes Externos pretende una optimización de la farmacoterapia del paciente, así como de su tratamiento no farmacológico, con el propósito de alcanzar resultados en salud, mejorando su calidad de vida: curación de la enfermedad, eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, interrupción o enlentecimiento del proceso patológico y/o prevención de una enfermedad o de una sintomatología.

La AF realizada en la consulta de “Atención Farmacéutica al paciente con Patologías Víricas” a los pacientes tratados con AAD se ha iniciado en el momento de la prescripción, con la participación directa del farmacéutico en la selección del esquema antiviral más apropiado, y se ha prolongado hasta una vez transcurridas 12 o 24 semanas tras la finalización del tratamiento antiviral (Tabla 44).

Tabla 44. Actuaciones de Atención Farmacéutica realizadas en las distintas etapas del tratamiento antiviral en todos los pacientes.

Fase del tratamiento	Actuaciones realizadas
Previo al inicio del tratamiento antiviral.	Participación en la selección del esquema antiviral más adecuado. Elaboración de la historia farmacoterapéutica. Revisión y validación del tratamiento antiviral. Revisión y validación de los tratamientos concomitantes. Detección de interacciones.
Primera consulta y dispensación del tratamiento antiviral.	Entrevista clínica. Información farmacoterapéutica al paciente (información oral y escrita). <ul style="list-style-type: none"> – Indicación del tratamiento y objetivos a alcanzar. – Posología. – Recomendaciones para la correcta administración. – Posibles interacciones. – Posibles efectos adversos. – Conservación. – Importancia de la adherencia al tratamiento. Entrega de teléfonos de contacto. Citación para la segunda consulta y dispensación.
Segunda consulta y sucesivas y dispensación del tratamiento antiviral.	Revisión y monitorización de los resultados analíticos. Revisión y validación de los tratamientos concomitantes. Monitorización y evaluación de la adherencia. Identificación, resolución y prevención de posibles problemas relacionados con la medicación. Entrega de citación para las consultas y dispensaciones sucesivas.
Semana 12 y/o 24 post-finalización del tratamiento antiviral.	Revisión y monitorización de los resultados analíticos. Evaluación de la efectividad del tratamiento.

La evaluación de la terapia antiviral, la entrevista clínica y la dispensación de la terapia han sido realizadas por el farmacéutico, mediante un sistema de citación previa. Desde el Servicio de Farmacia se ha citado telefónicamente a los pacientes para la primera entrevista y dispensación y, posteriormente, el farmacéutico ha acordado la siguiente cita con el paciente en cada consulta de AF, cuya periodicidad ha sido de 4 semanas. El objetivo de estas consultas ha sido garantizar la adecuación del plan terapéutico y la efectividad del tratamiento, así como de identificar, resolver y prevenir posibles PRM (Tabla 44).

La información se ha recogido en la historia farmacoterapéutica (disponible solo en formato físico) siguiendo un modelo estructurado, que difiere entre la entrevista clínica basal y las sucesivas. Con objeto de proporcionar una AF óptima, este documento se ha dejado preparado antes de que el paciente acuda a la consulta, recopilando todas aquellas variables disponibles sin la necesidad de la presencia física del paciente.

La información seleccionada y el orden de recogida de datos en la historia farmacoterapéutica de la visita basal se describe a continuación:

- características clínicas relacionadas con la HCC: genotipo VHC y CV, grado de fibrosis hepática, polimorfismo IL28B, presencia del polimorfismo Q80K y presencia de: cirrosis descompensada, complicaciones relacionadas con la hepatopatía, manifestaciones extrahepáticas, carcinoma hepatocelular, existencia de trasplante hepático.
- coinfección VIH y/o VHB, CV en casos oportunos.
- otras características: fecha de nacimiento y peso del paciente, existencia de alergias medicamentosas, experiencia a otros tratamientos antivirales frente al VHC, antecedentes de interés, hábitos tóxicos.
- características farmacoterapéuticas del tratamiento antiviral: esquema seleccionado, dosis y posología empleadas y duración.
- variables de laboratorio: hemograma, perfil hepático (AST, ALT, GGT, FAL y bilirrubina total), creatinina sérica y albúmina.
- medicamentos, suplementos alimenticios y suplementos a base de plantas concomitantes (posología, duración y vía de administración).
- interacciones farmacoterapéuticas y/o con suplementos alimenticios y/o suplementos a base de plantas.
- información farmacoterapéutica facilitada.
- dudas planteadas por el paciente.

En las visitas de seguimiento se ha registrado en la historia farmacoterapéutica:

- respuesta al tratamiento antiviral frente al VHC (CV).
- variables de laboratorio: hemograma, perfil hepático (AST, ALT, GGT, FAL y bilirrubina total), creatinina sérica y albúmina, así como aquellos parámetros alterados.
- modificaciones de la terapia antiviral frente al VHC o de cualquiera de los tratamientos concomitantes (dosis, posología, duración y vía de administración).
- nuevas interacciones detectadas en aquellos casos oportunos.
- adherencia a la terapia antiviral frente al VHC (evaluada mediante el registro de dispensaciones y recuento de la medicación sobrante).
- efectos adversos relacionados con el tratamiento antiviral.
- visitas a urgencias o ingresos hospitalarios.
- dudas planteadas por el paciente.

Finalmente, en la semana 12 y/o 24 tras la finalización del tratamiento antiviral se ha recogido la respuesta al tratamiento indicando si se ha alcanzado RVS, si se ha producido fracaso virológico durante el tratamiento, una recidiva, una reinfección o si el paciente ha fallecido.

Tabla 45. Intervenciones farmacoterapéuticas realizadas atendiendo al esquema farmacoterapéutico.

Esquema de tratamiento	Intervenciones (N = 184) n (%)
SOF/LDV	48 (26,0%)
SOF/LDV/RBV	47 (25,5%)
SOF/SMV	17 (9,2%)
SMV/RBV/PEG	15 (8,2%)
SOF/DCV	11 (6,0%)
OMV/PTV/Rtv/DSV	10 (5,4%)
SOF/RBV/PEG	10 (5,4%)
OMV/PTV/Rtv/DSV/RBV	9 (4,9%)
SOF/RBV	7 (3,8%)
SOF/DCV/RBV	5 (2,7%)
SOF/SMV/RBV	3 (1,6%)
OMV/PTV/Rtv/RBV	2 (1,1%)

SOF: sofosbuvir; LDV: ledipasvir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; PEG: peginterferon; DCV: daclatasvir; OMV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; Rtv: ritonavir; DSV: dasabuvir;

En total se han llevado a cabo 1.185 consultas de AF a pacientes con AAD en el período de estudio, y se han realizado 184 intervenciones farmacéuticas en el 36% (126/350) de los

pacientes (0,53 intervenciones por paciente). El 51,5% de las de ellas se han realizado en pacientes que han recibido SOF/LDV ± RBV (Tabla 45).

Por otro lado, la mayor parte de las intervenciones farmacéuticas realizadas se orientaron a modificar la cantidad de medicamento y la estrategia farmacológica (Figura 28, Tabla 46).

Figura 28. Intervenciones farmacéuticas realizadas, clasificadas según la metodología Dáder.

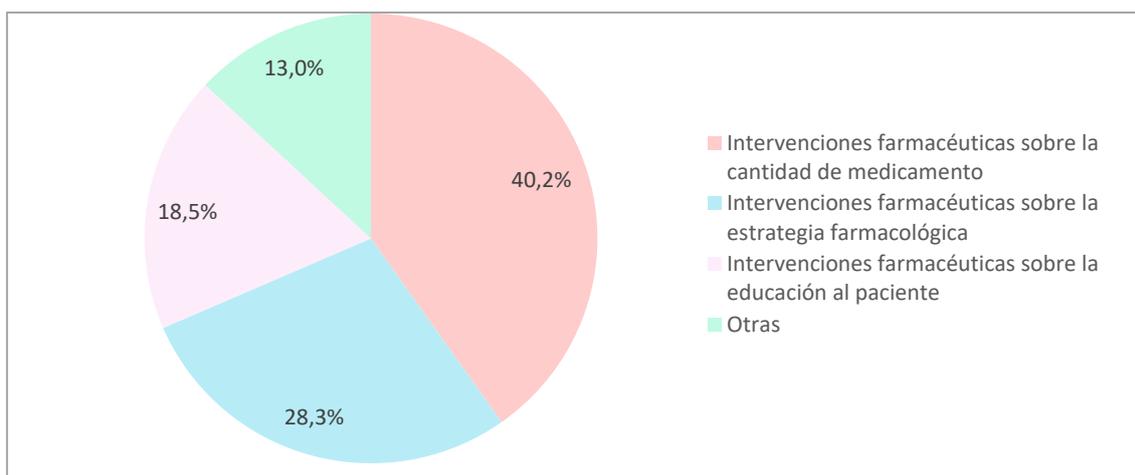


Tabla 46. Intervenciones farmacéuticas realizadas durante el período de estudio.

	Intervención	n (%) (N = 184)
Intervenciones sobre cantidad de medicamento	Modificar la dosis.	32 (17,4%)
	Modificar la dosificación.	11 (6%)
	Modificar la pauta de administración.	31 (16,8%)
Intervenciones sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento(s).	16 (8,7%)
	Retirar un medicamento(s).	13 (7,1%)
	Sustituir un medicamento(s).	23 (12,5%)
Intervenciones sobre la educación al paciente	Disminuir el incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento).	3 (1,6%)
	Disminuir el incumplimiento voluntario (modificar actitudes respecto al tratamiento).	19 (10,3%)
	Educar en medidas no farmacológicas.	12 (6,5%)
Otras		24 (13%)

6.11.1 INTERVENCIONES SOBRE LA CANTIDAD DE MEDICAMENTO

Se realizaron 74/184 (40,2%) intervenciones sobre la cantidad de medicamento:

- modificar la dosis:
 - reducir la dosis de RBV (17/32): se ha recomendado reducir la dosis de RBV antes de iniciar el tratamiento antiviral, para ajustarla al peso del paciente en 4 casos; en los 13 restantes se ha aconsejado reducir la dosis por toxicidad.
 - aumentar dosis de RBV (10/32): se ha propuesto aumentar la dosis de RBV antes del inicio del tratamiento para ajustar al peso del paciente en 4 casos, en los 6 restantes se recomendó aumentar la dosis tras reducciones previas por efectos adversos resueltos (1/6 erupción cutánea, 5/6 anemia).
 - reducir dosis de PEG (1/32) por toxicidad hematológica.
 - reducir dosis de DCV (1/32) de 60 mg/24 horas a 30 mg cada 24 horas debido a la interacción con el tratamiento antirretroviral del paciente (darunavir/ritonavir).
 - reducir la dosis de amlodipino y valsartán para evitar la aparición de efectos secundarios debido a la interacción con OMV/PTV/Rtv/DSV (3/32).
- modificar la dosificación:
 - prolongar la duración del tratamiento antiviral (6/11) para asegurar su efectividad, ajustándose a las recomendaciones de las Guías Clínicas en vigor.
 - acortar la duración del tratamiento antiviral (5/11), según las recomendaciones de las Guías clínicas en vigor y con objeto de optimizar la farmacoterapia y favorecer la adherencia a la terapia.
- modificar la pauta de administración:
 - se ha modificado la pauta de administración de omeprazol para que sea simultánea con SOF/LDV (25/31) para evitar la interacción.
 - se ha modificado la pauta de administración de ranitidina para que sea simultánea con SOF/LDV o separada 12 horas (3/31) para evitar la interacción.
 - se ha modificado la pauta de administración de bicarbonato sódico, separándola 4 horas de SOF/LDV (1/31) para evitar la interacción.
 - se ha modificado la pauta de SOF para facilitar el cumplimiento del tratamiento antiviral (1/31).
 - se ha modificado la pauta de administración de alendronato (1/31), recomendando su toma en ayunas por la mañana, ya que el paciente lo tomaba después de la comida.

6.11.2 INTERVENCIONES SOBRE LA ESTRATEGIA FARMACOLÓGICA

Se han realizado 52/184 (28,3%) intervenciones sobre la estrategia farmacológica:

- añadir un medicamento(s):
 - se han recomendado tratamientos no relacionados con la terapia antiviral (7/16): paracetamol si precisa por fiebre (3/7), ibuprofeno si precisa por fiebre (1/7), hipolipemiente para reducir niveles de LDL-colesterol (1/7), lágrimas artificiales para corregir sequedad ocular (1/7) y reintroducir lorazepam si precisa por insomnio (1/7).
 - se ha propuesto añadir eritropoyetina para resolver anemia asociada al uso de RBV (5/16).
 - se ha recomendado la adición de fármacos anti-H2 (3/16) para resolver la acidez y el ardor de estómago producido por el tratamiento antiviral.
 - se ha recomendado añadir RBV al esquema antiviral para aumentar su efectividad (1/16)
- retirar un medicamento(s):
 - se han suspendido distintos fármacos para evitar las interacciones con el tratamiento antiviral (5/13): vardenafilo (1/5), zopiclona (1/5), primidona (1/5), ketazolam (1/5) y codeína (1/5).
 - se han retirado medicamentos a base de plantas (boldo, cardo mariano) por no estar indicados y presentar el paciente riesgo de efectos adversos (3/13).
 - se ha recomendado suspender el tratamiento antiviral por ineficacia (2/13)
 - se ha propuesto retrasar el inicio del tratamiento antiviral a la espera de nuevos fármacos con un perfil de seguridad acorde a las comorbilidades del paciente (1/13)
 - se ha aconsejado suspender la eritropoyetina, al resolverse la anemia asociada a RBV que motivó su prescripción (1/13).
 - se ha recomendado suspender la RBV del esquema antiviral por haber presentado el paciente efectos adversos asociados a este fármaco en tratamientos anteriores (1/13)
- sustituir un medicamento(s):
 - se ha propuesto modificar el esquema de tratamiento por otro más efectivo (14/23).
 - se ha recomendado modificar el esquema de tratamiento por otro más seguro (1/23).
 - se ha propuesto sustituir tratamiento con PEG α -2a por PEG α -2b para poder ajustar la dosis (1/23), tras producirse un efecto adverso.

- se ha recomendado sustituir tratamientos no antivirales para evitar efectos adversos (1/23): se sustituye ibuprofeno por paracetamol en paciente con trombocitopenia.
- se ha propuesto sustituir tratamientos no antivirales para evitar interacciones farmacológicas (4/23): sustituir hidroxicina por loratadina para evitar la interacción con SMV (2/4), sustituir valsartán por lisinopril para evitar la interacción con OMV/PTV/Rtv/DSV (1/4), sustituir ácido fusídico para administración oral por administración vía tópica para evitar posibles interacciones con OMV/PTV/Rtv/DSV, al ser un fármaco de intenso metabolismo hepático.
- se ha aconsejado modificar la administración de antivirales para facilitar la deglución (2/23): diluir el comprimido de SOF/LDV y tomar con zumo.

6.11.3 INTERVENCIONES SOBRE LA EDUCACIÓN AL PACIENTE

Se han realizado 34/184 intervenciones sobre la educación al paciente:

- disminuir el incumplimiento involuntario:
 - educación farmacoterapéutica (2/3): formación adicional en la administración de eritropoyetina (1/2), explicar diferencias entre medicamentos genéricos y medicamentos originales (1/2).
 - precauciones para evitar alterar la forma farmacéutica (1/3): instrucciones para evitar partir los comprimidos de RBV al desenblistar.
- disminuir el incumplimiento voluntario:
 - reforzar la adherencia (16/19): concienciación del paciente de la importancia de un adecuado cumplimiento del tratamiento (11/16), instalación de recordatorios en el móvil del paciente (2/16), derivación al médico por falta de adherencia (1/16), propuesta de realizar tratamiento directamente observado (1/16), contacto con un hospital de otra comunidad autónoma para dispensación de una dosis perdida (1/16).
 - educar en la toma de medicación (2/19): se recomienda administrar RBV con alimento.
 - educar en hábitos tóxicos (1/19): se recomienda abandonar el consumo de drogas de abuso.
- educar en medidas no farmacológicas:
 - recomendaciones no farmacológicas (12/12): uso de protector solar (5/12), aumentar la hidratación (4/12), recomendaciones dietéticas (2/12), higiene del sueño (1/12).

6.11.4 OTRAS INTERVENCIONES

Se realizaron 24/184 intervenciones no clasificadas en los apartados anteriores:

- información y resolución de consultas sobre interacciones (6/24).
- contactar con el médico responsable para solicitar pruebas analíticas (2/24): determinación de PCR-VHC tras detección de aumento de la CV en la analítica previa (1/2), solicitud de CV post-tratamiento para poder evaluar la respuesta a la terapia antiviral (1/2).
- derivar al paciente al médico (14/24): detección de efectos adversos grados 2, 3 y 4 que precisaron consulta médica (9/14) y suspensión del tratamiento antiviral (1/14), falta de adherencia (2/10), reactivación del VHC (2/14).
- recomendar la monitorización de digoxina por interacción con SOF/LDV (1/24).
- contactar con el médico responsable informar de que un paciente clasificado como *naïve* era realmente *experienced*, para modificar el tratamiento antiviral a la terapia más efectiva (1/24).

6.12 IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS REALIZADAS

El impacto de las intervenciones farmacéuticas realizadas se ha clasificado atendiendo al código de impacto y al grado de significación.

La mayoría de las intervenciones farmacéuticas realizadas (Figura 29) se dirigieron a resolver interacciones farmacológicas (23,4%) y a adecuar la posología (22,3%). El 10,3% de las intervenciones fueron de adherencia (clasificadas en el grupo “otros”). Atendiendo al código de impacto (Tabla 47), el 58,7% de las intervenciones fueron de efectividad, siendo las de toxicidad menos frecuentes (41,3%).

Figura 29. Distribución de las intervenciones farmacéuticas realizadas.

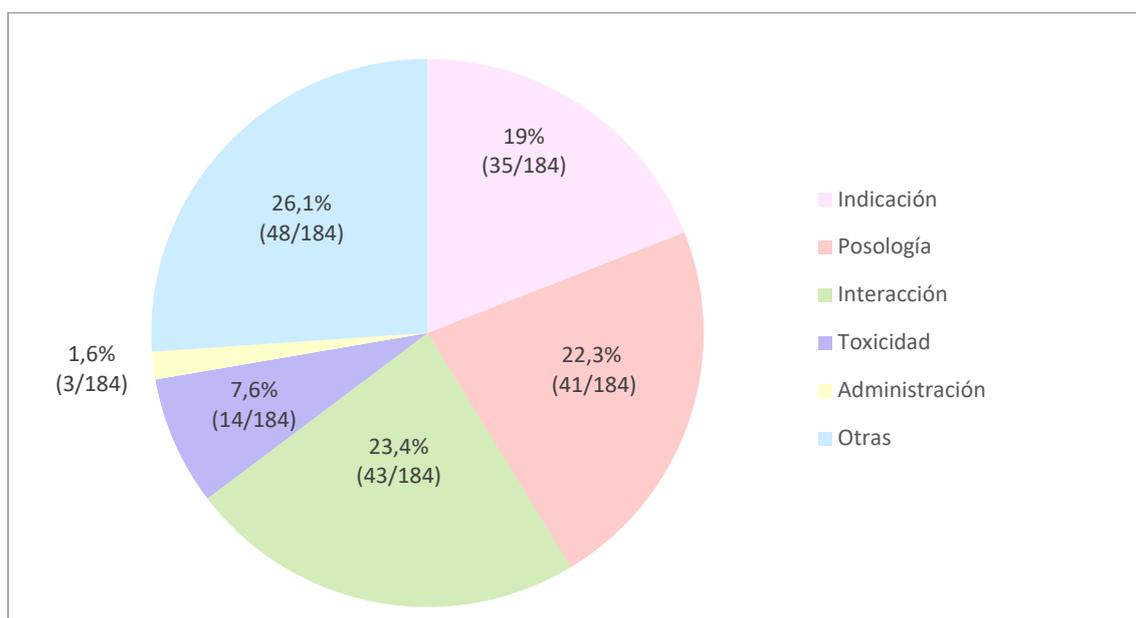


Tabla 47. Clasificación de las intervenciones farmacéuticas realizadas, atendiendo al código de impacto.

	Código de impacto	
	Efectividad n (%)	Toxicidad n (%)
Efectos adversos	-	14 (7,6%)
Indicación	23 (12,5%)	12 (6,5%)
Interacción	32 (17,4%)	11 (6%)
Otros	31 (16,8%)	17 (9,2%)
Posología	19 (10,3%)	22 (12%)
Vía de administración	3 (1,6%)	-

Según el grado de significación (Tabla 48) un porcentaje muy alto de las intervenciones se consideró apropiado (96,7%). Dentro de las intervenciones farmacéuticas apropiadas, se consideró muy significativa la realización de tratamiento directamente observado. Se consideraron intervenciones farmacéuticas inapropiadas la propuesta de adición de tratamiento hipolipemiante en prevención primaria en paciente de 53 años con un nivel de colesterol total de 233 mg/dL y la propuesta de adición de eritropoyetina para resolver anemia asociada a RBV en paciente con antecedentes de infarto de miocardio.

Tabla 48. Impacto de las intervenciones farmacéuticas realizadas, clasificadas según el grado de significación.

Grado de significación	Intervenciones (N = 184) n (%)
Apropiado	178 (96,7%)
– Extremadamente significativo	-
– Muy significativo	1 (0,5%)
– Significativo	177 (96,2%)
Indiferente	4 (2,2%)
Inapropiado	2 (1,1%)
– Inapropiado	1 (0,55%)
– Muy inapropiado	1 (0,55%)
– Extremadamente inapropiado	-

6.13 ACEPTACIÓN DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS REALIZADAS.

Las intervenciones farmacéuticas realizadas han sido aceptadas en un porcentaje elevado, tanto por los médicos responsables como por los pacientes (Tabla 49).

Tabla 49. Aceptación de las intervenciones farmacéuticas, por parte de los médicos prescriptores/responsables de los sujetos incluidos en el estudio y de los pacientes.

	Aceptación	n (%)
Médico* (N ^a = 178)	Si	162 (91%)
	No	16 (9%)
Paciente [¥] (N ^a = 130)	Si	130 (100%)
	No	-

^aN: N representa el número total de intervenciones realizadas e informadas a cada colectivo.

*6/184 intervenciones farmacéuticas (3,3%) no fue preciso comentarlas con el médico responsable.

[¥]54/184 intervenciones farmacéuticas (29,3%) no fue preciso comentarlas con el paciente.

Las intervenciones farmacéuticas no aceptadas por los profesionales sanitarios fueron las siguientes: modificar el esquema de tratamiento antiviral por otro más efectivo (5/16), añadir eritropoyetina para resolver la anemia asociada a RBV (3/16), acortar la duración de tratamiento antiviral (3/16), reducir la dosis de RBV por toxicidad (2/16), añadir tratamiento hipolipemiente para reducir niveles de colesterol total (1/16), suspender RBV del esquema antiviral por efectos adversos en tratamientos anteriores (1/13), retrasar el inicio del tratamiento antiviral a la espera de nuevos fármacos con un perfil de seguridad acorde a las comorbilidades del paciente (1/13).

Ninguna de las intervenciones farmacéuticas realizadas fue rechazada por los pacientes.

7. DISCUSIÓN

7.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN INCLUIDA EN EL ESTUDIO

El objetivo principal de este trabajo ha sido conocer la efectividad de los nuevos AAD en la práctica clínica habitual, así como conocer el papel que desempeña el farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes que reciben estos fármacos.

La cohorte de nuestro estudio está constituida por un 64,3% de hombres y un 35,7% de mujeres, distribución que concuerda con la publicada en distintos estudios de prevalencia, en los que el porcentaje de hombres con infección por VHC se sitúa entre el 66 - 71% y el de mujeres entre el 34 - 29% (72,73). La edad de los pacientes ($53,7 \pm 10,8$ años) es coherente con la existencia de dos grupos de población: pacientes antiguos usuarios de drogas parenteral, con edades comprendidas entre los 30 y 45 años, y pacientes con edad superior a 65 años, en los que el contagio pudo producirse por la transfusión de hemoderivados (74).

El IMC medio de los sujetos de nuestro estudio fue $25,3 \pm 4,4$ kg/m², similar al documentado en otras publicaciones cuya población está diagnosticada de HCC (75,76). Se han encontrado diferencias en el porcentaje de pacientes con IMC ≥ 30 kg/m²: en nuestro grupo un 10,8% presentan un IMC ≥ 30 kg/m², mientras que en otros trabajos son el 28,8% de los pacientes los que presentan obesidad (76). Esta diferencia puede deberse a una mayor incidencia de esta enfermedad en la población de Canadá (77), que es el país donde se realizó el estudio (76). Respecto a la presencia de diabetes, el 12,3% de los pacientes de nuestra cohorte eran diabéticos tipo II, lo que deja patente la ya conocida mayor prevalencia de esta patología en aquellos infectados por VHC, que se estima entre el 4,9% y el 33% (78–81), siendo superior en los pacientes cirróticos, donde oscila entre el 19,6% y el 50% (78,80,81). En el caso de la diabetes tipo I, que no se relaciona con la HCC (78,81,82), la prevalencia en nuestro grupo de estudio es ligeramente superior a la prevalencia nacional (1,1% frente al 0,2%, respectivamente). Atendiendo a otras infecciones virales, nuestra población cuenta con un porcentaje representativo tanto de pacientes coinfectados VIH (28,9%) como de pacientes con infección VHB pasada (39,7%), y con un 1,4% con hepatitis B crónica. Respecto a otras comorbilidades, las que se han detectado con más frecuencia han sido las alteraciones endocrinas, metabólicas y nutricionales (25,7%), seguidas de los trastornos mentales y del comportamiento (23,7%) y de las enfermedades del sistema circulatorio (23,4%), todas ellas habituales en los pacientes con infección por VHC (83–86).

El porcentaje de cirróticos en los sujetos del estudio fue elevado (42,9%), debido a que en el momento de iniciar el estudio se priorizaba el tratamiento de los pacientes con fibrosis avanzada. La incidencia de carcinoma hepatocelular en estos pacientes fue del 2,7%, porcentaje

que oscila habitualmente entre el 2% - 8% (87,88). Las complicaciones relacionadas con la hepatopatía estaban presentes en el 31,4% de los pacientes, mientras que la prevalencia de las manifestaciones extrahepáticas, halladas habitualmente en el 5% de los pacientes con HCC (86,89), fue ligeramente inferior, del 4,6%.

Las variables de laboratorio basales de los pacientes se encontraban todas en rango normal, a excepción del perfil hepático, que estaba alterado debido a la patología de base de los sujetos incluidos en el estudio.

Al analizar los parámetros virológicos, se ha observado que en nuestra muestra la población con CV elevada (≥ 800.000 UI/mL) está bien representada (68,6%). La distribución por genotipos de nuestro estudio fue similar a la descrita en España (90): en la cohorte de este trabajo, el genotipo 1 fue el mayoritario (59,7%), seguido del 3 (20,3%), del 4 (9,7%) y del 2 (0,9%), siendo el resto de pacientes coinfectados (9,4%); en nuestro país, el genotipo 1 representa el 70% de todos los casos, el 3 entre el 9% - 15% y, el 2 y el 4 suponen entre el 1% - 7% de ellos (90).

Desde el punto de vista farmacoterapéutico, el 26,3% de los pacientes fueron *experienced* para el tratamiento de la HCC (la mayoría habían recibido PEG y RBV previamente). Al revisar los tratamientos concomitantes de los sujetos incluidos en el estudio, se ha visto que la mayoría recibían fármacos antiinfecciosos para uso sistémico (28,9%) y fármacos para el sistema nervioso (28,9%), siendo los fármacos para el sistema circulatorio (16,9%) y los medicamentos para el tracto alimentario y metabolismo los siguientes más frecuentes. Estos datos son congruentes con las comorbilidades que presentan los pacientes incluidos en el estudio y con los resultados publicados previamente en la literatura (83–85).

Al evaluar las tendencias de prescripción, se ha observado la utilización de un total de 13 regímenes de tratamiento diferentes, siendo el esquema más frecuentemente utilizado SOF/LDV \pm RBV (53,7%). Esto puede explicarse por los siguientes factores: el predominio del genotipo 1 en la cohorte de estudio, el elevado porcentaje de pacientes cirróticos que iniciaron tratamiento, ser un esquema que presenta un bajo perfil de interacciones y ser el régimen que menor número de comprimidos diarios requiere (1 si no se combina con RBV, entre 5 - 7 si se administra concomitantemente) para cumplir el tratamiento, lo que puede influir positivamente en la adherencia a la terapia antiviral. La prescripción de esquemas que combinaran AAD con PEG y RBV fue baja (probablemente por presentar tasas de RVS más bajas y peor tolerabilidad) y tuvo lugar únicamente al inicio del estudio, cuando aún no se habían comercializado todos los AAD en las distintas presentaciones. En cuanto a la duración del tratamiento, los esquemas que

se prescribieron mayoritariamente (72,6%) tenían una duración de 12 semanas, lo que puede estar relacionado con facilitar la adherencia al tratamiento y minimizar al máximo la exposición a los fármacos, garantizando una mayor efectividad. Tanto los esquemas de tratamiento prescritos como su duración se ajustaron en el 100% de los casos a las recomendaciones de las guías clínicas vigentes en el momento de la realización del estudio (11,91).

Atendiendo a las características descritas de nuestra cohorte, queda patente su idoneidad para analizar, en situación de vida real, la efectividad de las pautas con AAD disponibles durante el período de estudio, así como las intervenciones farmacéuticas que se realizan en la práctica clínica habitual en este tipo de pacientes.

7.2 EFECTIVIDAD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN

La tasa de RVS, por intención de tratar fue del 94% (95,1% en el análisis por datos observados, excluyendo los 4 pacientes de los que no se dispone del dato de RVS post-tratamiento), similar a la descrita en los ensayos clínicos, cuyo porcentaje oscila entre el 80% y el 100%, y a estudios en vida real, donde oscila alrededor del 95% (59,61,73,92).

De esta manera, los AAD han demostrado ser fármacos efectivos en la práctica clínica habitual. No obstante, es fundamental destacar que el estrecho seguimiento farmacoterapéutico que se ha realizado a los pacientes durante el estudio ha podido influir en el elevado porcentaje de adherencia al tratamiento antiviral ($99,4 \pm 2,8\%$) y, en consecuencia, en la consecución de RVS.

7.2.1 ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN SEGÚN EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO

En nuestro trabajo, al evaluar el porcentaje de RVS alcanzada atendiendo al esquema farmacoterapéutico, no ha sido posible establecer diferencias significativas entre los distintos regímenes, debido al bajo número de pacientes que no alcanzaron respuesta con cada uno de ellos. Esto puede haber ocurrido debido al ajuste de la prescripción a lo recomendado en las guías clínicas (11,91), que ha permitido una máxima optimización de la terapia antiviral.

La tasa de RVS que se ha alcanzado en nuestro estudio con el esquema SMV/RBV/PEG fue del 80%, es similar a la obtenida en los ensayos clínicos y estudios previos, que oscila entre el 80% – 86% (93–95).

Con el esquema SOF/RBV/PEG alcanzaron RVS el 85,7% de los pacientes, dato coherente con el publicado en la bibliografía, donde la tasa de RVS se encuentra entre el 81% - 95% (96,97).

Todos los pacientes tratados con SOF/RBV alcanzaron RVS, porcentaje ligeramente superior al registrado en la literatura disponible, donde varía entre el 82% - 97% (98,99), diferencia que puede estar ocasionada por el bajo número de pacientes que recibieron tratamiento con este esquema en nuestro estudio.

En los trabajos publicados, el porcentaje de pacientes que alcanzó RVS con el régimen SOF/LDV \pm RBV oscila entre el 93 % - 100 % (100–110), dato que concuerda con la tasa de RVS conseguida en nuestra cohorte, que es del 95,7%. Es importante comentar que la tasa de RVS en aquellos casos en los que SOF/LDV no se combinó con RBV fue ligeramente superior (96,2%

sin RBV y 94,4% con RBV), debido probablemente a que los pacientes que recibieron el esquema combinado tuvieron una fibrosis más avanzada y/o fueron *experienced*.

Respecto al esquema SOF/SMV \pm RBV en nuestro trabajo se ha alcanzado una tasa de RVS del 87%, siendo habitual que oscile entre el 84 % - 100% (111–113). Al igual que ocurre con el esquema SOF/LDV, el porcentaje de RVS es menor cuando SOF/SMV se asocia a RBV (80% con RBV y 88,9% sin RBV), y, posiblemente, también se deba a una mayor gravedad de la fibrosis hepática en los pacientes que recibieron este fármaco y/o fueron *experienced*.

Con el esquema SOF/DCV \pm RBV, respondieron el 93,7% de los pacientes. Este valor se encuentra entre el porcentaje de RVS referido en la literatura publicada, que varía entre el 89% - 97% (114–118).

El 96,3% de los pacientes alcanzaron respuesta con el esquema OMV/PTV/Rtv/DSV \pm RBV, dato que coincide con lo publicado en la bibliografía, pues oscila entre el 90% - 99% (119–124) . Al igual que ocurre con otros esquemas y debido a que los pacientes con fibrosis más avanzada y/o *experienced* recibían la combinación de OMV/PTV/Rtv/DSV + RBV, la tasa de RVS es levemente superior cuando los AAD no se han combinado con RBV (96,8%) que cuando si (95,8%).

La tasa de RVS alcanzada con el esquema OMV/PTV/Rtv + RBV fue del 95,8%, muy similar aunque ligeramente inferior al referido en otros estudios, donde varía entre el 96% – 100% (125–127). Esta pequeña diferencia puede relacionarse con el bajo porcentaje de pacientes que recibieron este tratamiento en nuestro estudio (2%) y con que la mayor parte de ellos (1,1%) presentaban un grado de fibrosis F4.

Por último, el único paciente tratado con el esquema OMV/PTV/Rtv/SOF/RBV respondió al tratamiento. El empleo de este esquema tan poco convencional fue debido a las recomendaciones vigentes para el manejo de pacientes que habían fracasado a tratamientos con AAD, donde se recomendaba un tratamiento basado en SOF (por su mayor barrera genética) junto con otro/s AAD (a ser posible sin resistencia cruzada con los tratamientos utilizados previamente), durante 12 o 24 semanas.

Analizando los resultados de efectividad, de acuerdo con esquema farmacoterapéutico elegido, queda patente que la tasa de RVS en nuestro estudio es ligeramente inferior con los esquemas SMV/RBV/PEG, SOF/RBV/PEG y SOF/SMV \pm RBV. Esto posiblemente puede relacionarse con los siguientes motivos:

- SOF y SMV fueron los primeros AAD en incorporarse a la práctica clínica habitual y, en ese momento, se priorizaba el tratamiento de pacientes con fibrosis avanzadas, que presentan tasas de RVS inferiores al 90% con estos esquemas (93–97,128,129).
- son los esquemas que menor eficacia presentan en la literatura publicada (93–97,111–113,128,129).

7.2.2 ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN SEGÚN EL GENOTIPO VIRAL

Las tasas de RVS alcanzadas en nuestro trabajo fueron superiores al 90% independientemente del genotipo, resultado igual o más favorable que los publicados previamente (73,93–103,105–127): 80% - 100 % para el genotipo 1, 82% - 97% para el genotipo 2, 83% - 97% para el genotipo 3 y 90% - 100% para el genotipo 4.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la consecución de RVS entre los pacientes que presentaban genotipo 1 (1, 1a, 1b) u otros genotipos y coinfección, lo que puede estar relacionado con la máxima optimización de la terapia antiviral al ajustarse a las guías clínicas vigentes (11,91). Este hallazgo, además, es relevante, ya que la presencia de genotipo 1 era considerada un factor predictivo de fracaso al tratamiento con terapias antivirales basadas en PEG, pero no así en los tratamientos basados en AAD, como queda demostrado también en nuestro estudio.

Por otro lado, aunque el porcentaje de pacientes coinfectados por 2 genotipos del VHC que alcanzan RVS es elevado (90,6%), es sutilmente inferior al de los pacientes mono infectados. Fracasaron el 9,4% (3/32) de los pacientes coinfectados. En el 6,3% de ellos (2/32 pacientes coinfectados), la terapia seleccionada era la era óptima para suprimir ambos genotipos en el momento de iniciar la terapia antiviral. La hipótesis que podría justificar la eliminación de un único genotipo es la sobreexpresión de uno de ellos, al desaparecer el otro. El 3,3% de los pacientes coinfectados por 2 genotipos de VHC (1/32 pacientes) no alcanzaron la RVS debido a que el tratamiento se suspendió por efectos adversos.

7.2.3 EFECTIVIDAD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN SEGÚN LA DURACIÓN DE LA TERAPIA ANTIVIRAL

El porcentaje de RVS alcanzado en este estudio fue superior al 90% en todas las duraciones de tratamiento. A pesar de que la tasa de RVS es ligeramente inferior cuando el tratamiento se prolonga más allá de 12 semanas (93% en duración superior a 12 semanas y

95,5% en duración igual o inferior), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La menor tasa de RVS alcanzada con duraciones de tratamiento superiores a 12 semanas puede estar relacionada con que los pacientes con fibrosis más avanzada o los pacientes *experienced* a otros tratamientos antivirales son para los que se recomiendan tratamientos de mayor duración (11,91).

7.2.4 EFECTIVIDAD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN SEGÚN EL GRADO DE FIBROSIS

La tasa de RVS atendiendo al grado de fibrosis hepática alcanzada en nuestra cohorte cumple con el patrón esperado (73,93–103,105–127), donde el porcentaje de RVS alcanzado oscila entre el 77% – 100%: los pacientes con fibrosis avanzada presentan un porcentaje de RVS inferior (92,5%) que los pacientes F0 – F1, F2 y F3 (96,7%). Esta discrepancia es estadísticamente significativa, siendo el valor de FibroScan® menor en los pacientes que alcanzaron RVS que en los que no. Esto puede deberse a que la probabilidad de respuesta es menor en los pacientes cirróticos (73,74,103,117,121,126), siendo la gravedad de la enfermedad hepática un conocido factor predictivo negativo en cuanto al alcance del objetivo farmacoterapéutico se refiere.

7.2.5 EFECTIVIDAD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN EN DIFERENTES SUBGRUPOS POBLACIONALES.

Puesto que los tratamientos que incorporan PEG los han recibido pacientes con grados de fibrosis más avanzadas y en consecuencia peores tasa de respuesta, no es de extrañar que la tasa de RVS alcanzada en el grupo de pacientes que recibieron esquemas con AAD libres de este fármaco hayan sido superiores (93–97,111–113,128,129)

Por otro lado, es relevante comentar que, en nuestra población, la coinfección del VHC con el VIH y/o VHB es notoria, debido a que estos virus comparten vías de transmisión similares (a través de hemoderivados, UDVP, vía sexual).

La población VIH estuvo bien representada en nuestro estudio, pues supuso el 28,9% del total de los sujetos. Los genotipos más prevalentes en esta población fueron el 1 y el 3, siendo el primero el más frecuentemente detectado en la transmisión sexual entre hombres homosexuales y el segundo con el uso de drogas por vía parenteral, lo que es lógico ya que el VIH también se contagia de ambas maneras.

La pequeña diferencia entre el porcentaje de RVS alcanzado por los pacientes coinfectados (95,1%) y los no coinfectados (93,4%) impulsa la idea de que la efectividad de los distintos esquemas de tratamiento no es diferente entre pacientes coinfectados por VIH/VHC y monoinfectados VHC (130). Además, esta hipótesis ha quedado reforzada en nuestro trabajo al no haberse posicionado la presencia de infección por VIH como un factor predictivo no respuesta a la terapia.

Por otro lado, el 38,3% de los pacientes de este estudio habían resuelto la infección por VHB y el 1,4% presentaba infección activa. Los genotipos más prevalentes en esta población fueron el 3, relacionado con el uso de drogas por vía parenteral y el 1b, asociado a la transmisión por hemoderivados.

La tasa de RVS alcanzada en esta población fue elevada, del 93,5%, similar a la alcanzada en la población global del estudio. Al igual que en los pacientes coinfectados VIH/VHC, esto puede ser indicativo de que la efectividad de los AAD no difiere entre pacientes coinfectados VHB/VHC y monoinfectados VHC, puesto que la presencia de infección activa y/o pasada por el VHB no parece condicionar la respuesta a la terapia.

Por otro lado, en los pacientes tratados con AAD la reactivación del VHB es un riesgo, pudiendo ésta ocurrir al poco de iniciarse el tratamiento con estos fármacos, en relación con la rápida reducción de la CV. Es importante comentar que no se registró ninguna reactivación de las infecciones resueltas durante el período de estudio, al contrario de lo que se había descrito previamente (131), lo que podría relacionarse con el tiempo limitado de seguimiento de los pacientes. No obstante, esta hipótesis parece poco probable ya que, como se ha indicado anteriormente, la reactivación suele tener lugar al principio del tratamiento con AAD.

7.3 FRACASOS Y PAUTAS DE RESCATE

A pesar de la elevada eficacia de los tratamientos que incorporan AAD, siguen produciéndose tanto fracasos de la terapia antiviral como interrupciones de tratamiento.

En nuestra cohorte, no alcanzaron RVS el 5,1% de los pacientes (análisis por intención de tratar), un porcentaje muy bajo y acorde a lo esperado para los AAD (59,73,132). La mayoría de ellos eran hombres, aunque no hubo diferencias significativas entre el género masculino y el femenino. No hay consenso respecto a si el género masculino constituye un factor predictivo de respuesta al tratamiento (133) o si por el contrario es el femenino (134), aunque realmente no está bien definido si el género influye en la respuesta al tratamiento antiviral (135). Esta última hipótesis es la que se intuye también en nuestro estudio. En este trabajo, en el que la edad media de los pacientes fue $53,7 \pm 10,8$ años, no se han detectado peores tasas de RVS en pacientes mayores de 65 años, lo que podría deberse a la edad homogénea que presentan los pacientes de la muestra (la mayoría de ellos menores de 65 años) o a que ésta no es un factor que condicione la respuesta a los AAD (136–138), tal y como ha quedado demostrado también en nuestro estudio.

En este grupo de pacientes que no alcanzaron RVS, la mayoría eran *naïve* (73,7%) al tratamiento antiviral. El ser paciente *experienced*, se ha asociado tradicionalmente con una peor respuesta al tratamiento con AAD, sin embargo, en nuestro trabajo ocurre al contrario, al igual que se ha observado en otros estudios en práctica clínica habitual (73): mientras que el 4,4% de los pacientes *experienced* no consiguieron RVS, fueron el 5% de los pacientes *naïve* los que no la registraron, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. De nuevo, esto puede asociarse a un adecuado ajuste a las guías clínicas vigentes (11,91), así como al intenso seguimiento farmacoterapéutico. Por otro lado, es bien conocido que los pacientes con fibrosis avanzada responden peor al tratamiento con AAD (37,88,97,103,121,126,127), lo que queda patente en los fracasos de tratamiento de nuestro estudio, donde la mayoría de ellos eran cirróticos al iniciar la terapia antiviral.

Respecto al genotipo viral, se observa que la mayoría de pacientes estaban infectados por el genotipo 1b (47,1%), que es el mayoritario en nuestra población; no obstante, al analizar la tasa de RVS por genotipos, como se ha indicado anteriormente, ésta es similar en todos ellos. Respecto a la CV, es sabido que cuando es elevada se asocia a una peor respuesta al tratamiento antiviral (93–103,105–127), identificándose en nuestra cohorte que el 82,4% de los fracasos presentaban CV > 800.000 UI/ml. El hecho de que la CV sea superior en los pacientes que fracasaron no es de extrañar, ya que clásicamente una elevada CV se ha asociado con mayor

riesgo de fracaso al tratamiento. No obstante, es importante resaltar que, en estudios de vida real (73,139), entre los que se encuentra nuestro trabajo, se demuestra que la CV no es un factor predictivo de respuesta al tratamiento antiviral.

Atendiendo al esquema farmacoterapéutico, dentro del grupo de pacientes que no alcanzaron RVS el 47,1% fueron tratados con SOF/LDV \pm RBV. A pesar de que este esquema fue el mayoritario dentro de los pacientes que fracasaron, debido probablemente a que ha sido el más frecuentemente prescrito, cuando se analiza la tasa de RVS atendiendo a los distintos esquemas se observa que es el segundo que mejor porcentaje de RVS tuvo en nuestro estudio (95,7%), por lo que no sería coherente indicar que los pacientes tratados con este esquema fracasan más.

Finalmente, la adherencia terapéutica fue superior al 90% en el 94,1% de los casos que fracasaron al tratamiento antiviral. En el paciente restante, fue del 70%, debido al abandono del tratamiento durante 2 semanas (por decisión del propio paciente sin consultar con profesionales sanitarios). Queda patente que la falta de adherencia no fue un motivo de fracaso en nuestro estudio, tal y como suscriben otros autores, que relacionan una adherencia inferior al 66,6% con falta de eficacia del tratamiento antiviral (139).

7.4 INTERRUPCIONES PREMATURAS DE TRATAMIENTO

Respecto al porcentaje de interrupciones prematuras de tratamiento, este fue bajo (3,1%), aunque ligeramente superior al observado en otras cohortes de práctica clínica habitual, donde el registro es del 2,6% (140). Es importante comentar que, a pesar de que la aparición de efectos adversos ha sido el principal motivo de interrupción prematura de la terapia antiviral (5/11, 45,5%), la no finalización del tratamiento por esta razón supone el 1,4% del total, siendo esto indicativo de la excelente tolerabilidad de estos fármacos. Por otro lado, es destacable que el 100% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento por decisión propia alcanzaron RVS. Este hecho invita a reflexionar sobre la posibilidad de que podrían existir ciertos subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de una menor duración de la terapia antiviral. No obstante, esto no es posible demostrarlo en este estudio, ya que la población incluida es insuficiente para ello.

Por último, debido a que 6 pacientes que fracasaron (5/6) o suspendieron el tratamiento por efectos adversos (1/6) no podían esperar a la aprobación de otros AAD, se retrataron con esquemas que incorporaron SOF y RBV, alcanzando todos ellos RVS, de acuerdo con las recomendaciones disponibles (141,142).

7.5 SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN

El perfil de seguridad favorable que han demostrado los AAD de segunda generación en los ensayos clínicos, queda confirmado en nuestro estudio en la práctica clínica habitual.

Las RAM en terapias que incorporan AAD ocurren en un porcentaje de pacientes que oscila entre el 66 - 90 % (59,92–103,105–127,143) , tal y como se demuestra en este trabajo, donde el 70,9% de los pacientes han notificado alguna. Aunque el porcentaje de pacientes que presentan alguna RAM es notorio, es importante destacar que en su mayoría han sido leves y han desaparecido con el transcurso del tratamiento antiviral.

Más de la mitad de las RAM detectadas (50,6%) se han producido con el esquema SOF/LDV±RBV. Esto no parece estar relacionado con un peor perfil de seguridad de este esquema, sino que probablemente se deba al elevado número de pacientes que han recibido dicho régimen antiviral (53,7% de los sujetos, el resto de esquemas de tratamiento los han recibido un porcentaje de pacientes inferior al 16,3%), lo que implica un mayor número de notificaciones de RAM.

Las RAM comunes a todos los esquemas antivirales comunicadas fueron: fatiga, cefalea, aumento del colesterol total, anemia, náuseas, erupción cutánea, insomnio, hiperbilirrubinemia, prurito, mareo, diarrea, dolor muscular y dolor abdominal. Por otro lado, las RAM detectadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron: fatiga, aumento del colesterol total basal, cefalea, anemia y náuseas. Se observa que en general son RAM inespecíficas, y es importante destacar que todas ellas se han observado en los ensayos clínicos pivotaes con los diferentes esquemas de tratamiento antiviral (16,17,24,28–31,93–103,105–127), a excepción del aumento de colesterol total.

El aumento del colesterol total basal es un fenómeno que se ha observado en la práctica clínica habitual (144–146), siendo este cambio en el perfil lipídico significativo en nuestro estudio. Esto puede explicarse por la desaparición del VHC, cuya presencia induce hipolipidemia. Otra posible razón podría ser la mejoría de la función hepática, pues se ha observado que el colesterol total es menor en aquellos pacientes con enfermedad hepática avanzada. No obstante, en este trabajo llama la atención que este incremento de colesterol total basal se haya producido mayoritariamente en esquemas que incorporan SOF (86,2%), por lo que podría considerarse un efecto secundario de este fármaco (144–147). Es oportuno destacar que la hipercolesterolemia se ha detectado en este trabajo con mayor frecuencia en los esquemas que

incluyen SOF pero no incorporan RBV, tal y como se ha observado anteriormente en otros estudios de práctica clínica habitual (144–147), lo que puede estar relacionado con el efecto directo que parece tener la RBV en la homeostasis lipídica, reduciendo los niveles de colesterol total (144,145).

Es importante también comentar que a pesar de que la anemia (de grado 1 en el 89,3% de los pacientes) es una RAM que se ha producido con todos los esquemas de tratamiento, está presente con una mayor frecuencia en aquellos regímenes que combinan AAD con RBV, hallazgo coherente con el perfil de seguridad de este fármaco, entre cuyos efectos adversos más relevantes destaca la anemia hemolítica (17).

Respecto a la gravedad de las RAM detectadas, como era de esperar, la mayoría han sido de grado 1 (91,9%), seguidas por las de grado 2 (6,7%). El bajo porcentaje de RAM detectadas de grados 3 y 4 (1,4%) se correlaciona con la baja tasa de interrupción prematura de tratamiento por RAM (1,4%), ya conocida para los AAD (16,17,24,28–31,92–103,105–127,143,148), debido a su excelente tolerabilidad. Resulta interesante mencionar que no se ha registrado aparición de carcinoma hepatocelular (ni recidiva ni aparición *de novo*) durante el período de seguimiento tras la finalización de la terapia antiviral. Desde la inclusión en la práctica clínica habitual de los AAD, se ha contemplado la posible relación entre el uso de estos fármacos y la aparición de esta neoplasia (149–152). El mecanismo que sustenta esta relación sería el posible desequilibrio en los mecanismos inmunológicos de vigilancia antitumoral originado por el descenso brusco y repentino de la CV del VHC, dando lugar a la inducción o activación de lesiones cancerosas hepáticas microscópicas (153). Sin embargo, otros estudios (de hasta 58,6 meses de seguimiento tras el tratamiento antiviral) rechazan esta hipótesis y demuestran que el tratamiento con AAD y el alcance de RVS no incrementan la incidencia de hepatocarcinoma, independientemente de la presencia de cirrosis y de la experiencia previa al tratamiento antiviral (73,154–156). No obstante, este estudio no permite esclarecer la relación entre el tratamiento con AAD y la aparición de carcinoma hepatocelular, debido al limitado período de seguimiento del estudio.

Por último, y como era de esperar, ya que el tratamiento con AAD no se ha relacionado con incremento de la mortalidad (16,17,24,28–31,93–103,105–127,143,148), ninguno de los fallecimientos (de los que se conoce el motivo, 3/4 pacientes) que han acontecido en la cohorte de estudio se ha relacionado con la terapia antiviral. Además, solo uno de ellos estuvo asociado con la patología hepática del paciente.

7.6 EVOLUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN. INFLUENCIA DEL ALCANCE DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES

El objetivo del tratamiento con AAD de segunda generación es curar la enfermedad, para prevenir complicaciones y manifestaciones extrahepáticas. El efecto de la RVS queda también patente en diferentes parámetros analíticos de los pacientes, que mejoran tras la finalizar el tratamiento antiviral y alcanzar la RVS.

En este estudio, se ha documentado un ligero descenso de los leucocitos durante el tratamiento respecto al valor basal, debido probablemente a la leucopenia asociada al uso de PEG (16). Tras la finalización de la terapia, se ha evidenciado su recuperación, siendo esta estadísticamente significativa. También se ha observado un descenso del nivel de hemoglobina respecto al basal, que puede estar relacionado con la anemia asociada al uso de RBV (17), efecto adverso bien conocido de este fármaco. Esto se debe a la fosforilación intraeritrocitaria de la RBV a RBV-trifosfato, que al acumularse intracelularmente induce la depleción de ATP, estrés oxidativo y hemólisis. Tras finalizar el tratamiento y suspenderlo, se ha recuperado dicha proteína, aunque ha permanecido por debajo del nivel basal, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en las semanas 12 y 24 post-tratamiento. Esta ausencia de recuperación completa del nivel basal de hemoglobina probablemente se deba al corto período de seguimiento que han tenido los pacientes, máximo de 24 semanas post-tratamiento, ya que sí se ha demostrado la recuperación completa en períodos de seguimiento más prolongados. El tratamiento antiviral también ha mejorado el recuento de plaquetas significativamente, propiedad de los AAD ya conocida (157–159), y que puede explicarse por la reducción de la inflamación hepática y en consecuencia por el aumento de la capacidad sintética de este órgano (160). Es importante destacar el brusco descenso del nivel de plaquetas que tiene lugar entre las semanas 12 y 24 de tratamiento, posiblemente relacionado con el mayor grado de fibrosis que presentaban los pacientes que han mantenido el tratamiento antiviral durante más de 12 semanas.

Los AAD han demostrado tener un efecto beneficioso en el INR (161,162), resultado que no se ha observado en nuestro trabajo, pues su valor se ha mantenido constante desde el inicio del tratamiento hasta 12 semanas después de su finalización. La ausencia de diferencias puede deberse a que se han analizado conjuntamente los pacientes cirróticos y no cirróticos, por lo que el posible efecto beneficioso que podrían tener los AAD en el subgrupo de pacientes

cirróticos queda enmascarado. Debido a la mejoría de la función hepática, cabría esperar que el tiempo de protombina se acortase (161–165), sin embargo, en este estudio se ha prolongado (significativamente en la semana 12 post-tratamiento; en la semana 24 post-tratamiento no se han encontrado diferencias) aunque manteniéndose en valores normales (sólo en la semana 12 post-tratamiento, no en la 24). Es importante plantear que no es posible establecer conclusiones claras sobre el efecto de los AAD en el INR y en el tiempo de protrombina debido a que la muestra disponible para ambas variables supone solo el 10,3% de los pacientes en la semana 12 post-tratamiento y el 5,7% en la semana 24 post-tratamiento.

Entre los efectos favorables de los AAD también se ha descrito un descenso de la glucemia basal, relacionado con la eliminación del VHC, ya que el virus influye negativamente en el metabolismo de la glucosa (82,161,163–166). Los valores de glucosa en sangre han permanecido constantes y en rango normal durante el tratamiento, sin revelarse el efecto anteriormente mencionado, debido posiblemente al análisis conjunto de pacientes diabéticos y no diabéticos.

Por otro lado, es conocido que el VHC induce hipolipidemia (niveles más bajos de colesterol total, triglicéridos, y colesterol asociado a proteínas de baja densidad) consecuencia de la formación de un complejo lipoviral que facilita la unión del VHC con receptores de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, mecanismo que le permite ingresar en el hepatocito (163,167,168). Por este motivo, no es de extrañar que tras el tratamiento antiviral aparezca hipercolesterolemia (144,169), tal y como ocurre en nuestro estudio, donde el colesterol total final es significativamente superior al basal. Esto puede explicarse por dos razones ya mencionadas: una de ellas es la reversión de la hipolipidemia al eliminar el VHC, y la otra, ser la hiperlipidemia un efecto adverso no descrito de los AAD. Es importante comentar que debido a que la eliminación del VHC se asocia a una disminución de la inflamación y disfunción endotelial, podría esperarse una compensación del efecto hiperlipemiente encontrado, que no puede observarse en este trabajo debido al corto período de seguimiento. También se ha asociado el uso de estos antivirales con el aumento de la creatinina sérica (161,164), como ocurre en nuestro estudio, donde se ha registrado un incremento muy ligero pero significativo, aunque manteniéndose siempre en valores normales, que podría estar relacionado con el perfil de seguridad de estos fármacos (24,29). El tiempo de seguimiento limitado de este estudio (hasta 24 semanas post-tratamiento) es un factor limitante a la hora de analizar si el aumento del colesterol total y el empeoramiento de la función renal, son mantenidos o mejoran tras pasar el período post-tratamiento inmediato.

La reducción significativa de la rigidez hepática es uno de los efectos más relevantes del tratamiento con AAD (73,157,160,161,163–165). Este resultado queda patente en nuestro estudio, donde se observa un descenso notable de pacientes F4 (40,8% basal, 24,7% tras finalizar el tratamiento antiviral) y un incremento relevante de los pacientes F0-F1 (16,2% basal, 51,9% tras finalizar la terapia). A nivel analítico, la recuperación del tejido hepático tras recibir AAD se traduce en la mejoría del nivel de albúmina, y también en el descenso del nivel de ferritina, de hierro, de bilirrubina y de enzimas hepáticas (157,161,164,165), hallazgos que también pueden observarse en nuestro trabajo, donde: se ha evidenciado un aumento significativo de la albúmina, y una reducción, significativa también de la ferritina, el hierro, la bilirrubina y las enzimas hepáticas (ALT, AST, FAL, GGT). Es importante destacar el aumento de la bilirrubina que se observa durante el tratamiento, que puede deberse a la hemólisis eritrocitaria inducida por RBV o a la inhibición hepatocitaria del transportador de bilirrubina no conjugada por SMV y PTV.

Asimismo, tras el tratamiento con AAD, se ha observado mejoría o desaparición de las complicaciones relacionadas con la hepatopatía (161,163), hipótesis que refuerza nuestro estudio, pues su desaparición tras el tratamiento antiviral ha sido significativa, estando esto relacionado con la recuperación de la función hepática. También es conocido que las manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHC pueden remitir tras la terapia frente al VHC (170,171). Este efecto ha quedado patente en nuestro trabajo, donde la crioglobulinemia, la púrpura trombocitopénica y la porfiria cutánea tarda han desaparecido en la mayoría de los casos. Sin embargo, no se alcanzó respuesta completa en la glomerulonefritis, y el linfoma de células B no Hodgkin no tuvo remisión tras el tratamiento antiviral. Para poder constatar el efecto de los AAD en estas dos últimas patologías probablemente habría sido necesario prolongar el tiempo de seguimiento, ya que sí se han documentado casos de respuesta completa (170,171). Por último, es importante mencionar que los AAD favorecen la salida de pacientes de las listas de trasplante hepático (170), tal y como ha podido observarse en nuestro trabajo, donde 2/3 pacientes salieron de ésta.

7.7 INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES EN EL ALCANCE DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA. FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y NO RESPUESTA A LA TERAPIA ANTIVIRAL.

La respuesta de los pacientes con HCC al tratamiento con AAD es óptima, alcanzando tasas de RVS muy elevadas. Sin embargo, siguen ocurriendo fracasos de tratamiento, por lo que podría ser interesante conocer qué factores demográficos, epidemiológicos, histológicos, dependientes del VHC, bioquímicos y/o hematológicas y farmacoterapéuticos pueden influir en el resultado de la terapia antiviral.

7.7.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE

7.7.1.1 FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE (DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLOGICOS, ANALÍTICOS)

Hasta la llegada de los AAD, la edad de los pacientes diagnosticados de HCC que recibían terapia antiviral se consideraba un factor predictivo de respuesta independiente (172,173), pues eran las poblaciones más jóvenes las que obtenían mejores resultados. Desde que son los AAD los fármacos que se utilizan en la práctica clínica habitual, la hipótesis que se baraja (157,174–176), y que también apoya nuestro trabajo es la contraria: la edad de los pacientes no influye en alcanzar RVS. Particularmente, en nuestro estudio, la edad de los pacientes ha sido muy homogénea, lo que puede haber influido en que no se encuentren diferencias.

En la era de los AAD, la influencia del sexo de los pacientes en el alcance de RVS continúa siendo controvertida, como ya se ha mencionado anteriormente. No está bien definido si es el género femenino el que alcanza mejores tasas de RVS (133), si por el contrario son los hombres los que alcanzan un mayor porcentaje de respuesta (134,174,175), o si es un factor que no influye en el éxito del tratamiento antiviral (135,157,176). Esta última idea es la que defiende este estudio, donde el porcentaje de aclaramiento del VHC es similar en hombres y mujeres (95,1% y 95,9% respectivamente).

El IMC es otro de los parámetros cuya implicación en la RVS no está bien definida. En tratamientos basados en PEG y RBV, un IMC superior a 30 kg/m² afecta de manera independiente y negativa a la respuesta a la terapia antiviral (177,178). Sin embargo, parece que no es un factor que influya en la respuesta cuando el tratamiento se basa en AAD (157,174,176), premisa que este trabajo no refuerza: se ha observado que a mayor IMC el porcentaje de RVS logrado es menor, aunque la intensidad de esta relación fue baja. Esta hipótesis podría deberse a la una menor biodisponibilidad de la RBV al existir mayor tejido graso, así como al estado

inflamatorio crónico asociado a la liberación de citocinas y al desarrollo de esteatosis y fibrosis más avanzadas.

Previo a la llegada de los AAD tanto la presencia de diabetes mellitus como la glucemia elevada (relacionada con la resistencia a la insulina sin diabetes manifiesta) se posicionaban como factores predictivos de no respuesta (179), relacionado quizás con que el desarrollo de esta patología está ligado a la presencia de factores que inhiben la actividad antiviral del interferón (factor de necrosis tumoral alfa, proteína supresora de la señalización por citocinas o proteína tirosínfosfatasa). Sin embargo, tras la introducción en la terapéutica de los AAD, esta afirmación puede ser discutida: aunque tal y como ocurre en nuestro estudio (con una intensidad de relación muy baja) siguen observándose peores tasas de respuesta en pacientes diabéticos (174) y con glucemia más elevada, recientemente se ha comprobado que su presencia no influye en el resultado del tratamiento antiviral (157,176), por lo que su efecto no queda bien establecido.

Es fundamental también mencionar que en este trabajo se ha demostrado que el resultado del tratamiento antiviral no parece estar influenciado por la coinfección con otros virus (VIH y/o VHB), lo que corrobora la importancia de tratar a los pacientes coinfectados de la misma manera que a los mono infectados por VHC (11,91,130,131,180). A pesar de que el VIH y el VHB aceleran la enfermedad hepática, la ausencia de relación encontrada puede asociarse al mejor estado de salud que presentan los pacientes coinfectados actualmente, debido a la cronificación de estas patologías (especialmente del VIH), así como el acceso más temprano a la terapia antiviral frente al VHC.

Por otro lado, en este estudio no se ha observado relación entre la presencia de otras comorbilidades no relacionadas con la hepatopatía y el alcance de RVS, lo que puede estar relacionado con la baja representación con la que cuenta el estudio para determinados grupos de patologías.

A pesar de que el consumo de alcohol y el tabaquismo se asocian con un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad hepática y, en consecuencia, más posibilidades de no alcanzar la RVS, y de que el consumo de drogas de abuso puede inducir también al fracaso de la terapia antiviral frente al VHC (principalmente por poder ocasionar una adherencia deficitaria al tratamiento), en nuestro estudio se ha observado que la respuesta a la terapia con AAD no está determinada por la presencia de hábitos tóxicos (consumo de tabaco, consumo de alcohol y/u otros tóxicos) (174–176). El estrecho seguimiento farmacoterapéutico llevado a cabo con los

pacientes, ha podido condicionar este resultado, al haber influido positivamente en la adherencia a la terapia antiviral de los pacientes con hábitos tóxicos.

En nuestro trabajo no se ha encontrado relación entre la vía de contagio del VHC y el alcance de RVS, lo cual es coherente, pues ésta no es un factor condicionante de la efectividad del tratamiento antiviral. Previo a la introducción de los AAD en la práctica clínica habitual, podría haberse postulado la hipótesis de una mayor tasa de RVS en pacientes UDVP, al asociarse mayoritariamente el genotipo 3 a esta vía de transmisión y estar relacionado este genotipo con un porcentaje más elevado de respuesta a la terapia antiviral. Actualmente esto no tendría sentido, ya que la tasa de RVS, como se ha demostrado en este estudio, no está supeditada al genotipo viral.

Al evaluar el hemograma, se ha observado que en la consecución de la RVS tras el tratamiento con AAD no influyen ni el valor basal de leucocitos ni el de hemoglobina, pero que sí lo hace el recuento plaquetario inicial (157,174). Este último es más elevado en los pacientes que alcanzaron RVS, lo que puede estar relacionado con que se trata de un parámetro inversamente proporcional al grado de fibrosis, siendo este último un factor predictivo de mala respuesta. De esta manera, un mayor recuento basal de plaquetas se comportaría como un factor predictivo de RVS. Por otro lado, ninguna de las variables relacionadas con la coagulación analizadas en este trabajo (INR y tiempo de protrombina) condicionan la respuesta antiviral, al contrario que se había demostrado previamente: tanto un mayor INR como un tiempo de protrombina más prolongado se habían relacionado con porcentajes más bajos de RVS (157,174). Ambos parámetros son consecuencia de la disfunción hepática asociada a la cirrosis, por lo que este efecto negativo en el resultado al tratamiento ha podido quedar enmascarado en nuestro estudio, al ser cirróticos el 47,3% de los pacientes de los que se disponía de este valor basal.

Desde el inicio de la terapia antiviral para la HCC hasta el momento actual, en el que utilizamos AAD, el nivel basal de creatinina en ningún momento se ha posicionado como un factor que condicione la respuesta al tratamiento (38–40,173–176), hipótesis que se demuestra en este trabajo: a pesar de que el nivel basal de creatinina sérica de los pacientes que no alcanzaron RVS fue superior al de los que sí, esta diferencia no fue significativa. Por el contrario, como ya se había manifestado previamente (181,182), en este estudio se ha identificado como un factor predictivo de RVS un mayor colesterol sérico total. Esto puede estar relacionado con que los pacientes con mayor CV presenten menos colesterol sérico total, al inducir el VHC hipolipidemia, como ya se indicó previamente. Lo mismo ocurre con la albúmina, que se ha

establecido como un factor predictivo de RVS (174–176), siendo superiores los niveles basales de esta proteína en los pacientes que alcanzaron RVS, algo que quizás esté asociado con que los pacientes con cantidad superior de esta proteína tienen una mejor funcionalidad hepática.

Como es sabido, la elevación de la AST, de la ALT, de la GGT y de la FAL, constituyen un indicador indirecto de inflamación hepática, de ahí que, niveles basales más elevados de estas proteínas se comporten como factores predictivos de no respuesta al tratamiento antiviral (73,174–176), tal y como se ha reproducido en nuestro trabajo. Resulta llamativo que un nivel más elevado de GGT se posicione como factor predictivo de respuesta en los esquemas que incluyen PEG y no en aquellos libres de este fármaco, mientras que la ALT actúa a la inversa (niveles más elevados de esta proteína actúan como factores predictivos de no respuesta en esquemas libres de peginterferon y no influyen en los que incluyen este fármaco). Una posible hipótesis a valorar que explique esta diferencia es que los pacientes que recibieron PEG eran pacientes con cirrosis más avanzadas y en ocasiones asociadas a hepatopatías enólicas, lo que explicaría el comportamiento de la GGT como factor predictivo de no respuesta al tratamiento con este fármaco y los AAD. En ambos casos, el nivel basal de estas proteínas ha sido superior en los pacientes que no alcanzan RVS. La bilirrubina basal también se ha postulado como un factor predictivo de respuesta, siendo menor en los pacientes que alcanzan RVS (73,174–176). Este razonamiento es contrario al que se manifiesta en este estudio, donde la bilirrubina basal carece de valor como factor predictivo de respuesta. Dicha discrepancia puede deberse a que en el análisis realizado se han incluido pacientes cirróticos (habitualmente con mayor nivel basal de esta proteína) y no cirróticos, quedando disimulado el posible efecto como factor predictivo de respuesta o de no respuesta que podría tener el nivel basal de bilirrubina en algunos subgrupos de pacientes.

Por último, aunque la hiperferritinemia, puede ser un indicador de sobrecarga de los depósitos de hierro en la HCC, en este trabajo ni el nivel de ferritina basal ni el de hierro sérico se han identificado como factores predictivos de respuesta (73,174–176), pues no se detectaron diferencias entre los niveles basales de los pacientes que alcanzaron RVS y de los que no.

7.7.1.2 FACTORES RELACIONADOS CON LA HISTOLOGÍA HEPÁTICA Y CON LAS COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA HEPATOPATÍA

La cirrosis hepática se ha establecido como un factor predictivo basal de no respuesta, no sólo con los tratamientos basados en la biterapia con PEG y RBV (172,183,184), sino también con los esquemas basados en la combinación de AAD de segunda generación (157,176). Debido, probablemente, a la máxima optimización del tratamiento antiviral en el momento de iniciar la

terapia, que se ha ajustado a lo propuesto en las guías clínicas vigentes (11,91), en nuestro trabajo la cirrosis hepática no ha condicionado la respuesta al tratamiento antiviral. No obstante, es importante mencionar que se ha observado mayor valor del FibroScan® en aquellos pacientes que no alcanzaron RVS, por lo que un mayor grado de fibrosis hepática influye negativamente en la respuesta a la terapia antiviral (73,174–176), quizás debido a una peor perfusión del fármaco asociada a la rigidez hepática.

Resulta coherente que, al ser los pacientes con mayor grado de fibrosis los que presentan complicaciones relacionadas con la hepatopatía (tales como esplenomegalia, gastropatía por hipertensión portal e hipertensión portal), sean dichas complicaciones un factor predictivo de no respuesta al tratamiento antiviral.

Sin embargo, no se ha detectado que las manifestaciones extrahepáticas, a pesar de estar también presentes habitualmente en pacientes con fibrosis avanzadas, influyan en el resultado del tratamiento antiviral (176). El porcentaje de pacientes con manifestaciones extrahepáticas incluido en el estudio es bajo (4,9%), por lo que sería necesario aumentar esta población para demostrar con certeza la ausencia de influencia de las manifestaciones extrahepáticas en el alcance de RVS.

Por último, el efecto sobre la RVS de haber padecido carcinoma hepatocelular previo al inicio de la terapia antiviral es controvertido. Tradicionalmente, se ha notificado menor tasa de RVS en aquellos pacientes que padecieron un carcinoma hepatocelular previo al tratamiento antiviral (185), si bien con los AAD también se ha observado que el haber tenido esta patología no se relaciona con peor respuesta (176), como ocurre en nuestro estudio. Esto puede deberse a que el bajo porcentaje de pacientes con historia de esa enfermedad incluido (1,1%) impide establecer adecuadamente la influencia de ese factor en la RVS.

7.7.1.3 FACTORES RELACIONADOS CON EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Es sabido que en la biterapia con PEG y RBV, el genotipo viral ha sido un marcador de RVS ampliamente descrito, presentando mejores tasas de respuesta los pacientes con VHC genotipos 2 y 3 y resultados más deficientes aquellos con genotipo 1. La experiencia con los AAD sugiere que el genotipo viral no es un factor predictivo de respuesta, pues los porcentajes de RVS oscilan entre el 80% - 100 %, si bien se han observado tasas de RVS algo inferiores (en torno al 97%) en pacientes con genotipos 2 y 3 (73,93–103,105–127,174–176). Estos resultados se han reproducido en nuestro estudio, donde el porcentaje de RVS fue superior al 90% en todos los genotipos. Además, este hecho era esperable, al haberse elegido los esquemas

farmacoterapéuticos más efectivos para el manejo de la patología, según lo recomendado en las guías clínicas vigentes (11,91)

La CV es un factor relevante a la hora de seleccionar el tratamiento antiviral, pues permite escoger esquemas terapéuticos con una duración inferior, concretamente SOF/LDV durante 8 semanas si la CV es inferior a 6.000.000 UI/ml. Debido probablemente a que se ha seleccionado la opción de tratamiento más eficiente para cada paciente, en este trabajo la CV no ha sido un factor predictivo de respuesta al tratamiento antiviral, lo que concuerda con lo descrito en estudios en práctica clínica habitual con esquemas que incorporan AAD (73,176). Es importante comentar que, en el momento de iniciar este proyecto, no se había demostrado la eficacia de ningún régimen antiviral con una duración inferior a 12 semanas, independientemente de la CV. Por este motivo, se eligió como punto de corte de CV uno de los empleados en la biterapia con PEG y RBV: 800.000 UI/mL (186).

Al contrario que con la biterapia con PEG y RBV, donde el polimorfismo CC de la IL28B se consideraba un factor predictivo positivo de respuesta (8,9,12,18,19), en las terapias libres de interferón no se ha identificado ningún polimorfismo concreto de esta interleucina como factor predictivo de respuesta (175), siendo similares los porcentajes de RVS alcanzados con los distintos polimorfismos en este trabajo. En nuestro estudio, debido al bajo número de sujetos incluidos con determinación del polimorfismo Q80K (26/350), no ha sido posible demostrar que dicha mutación influya en el éxito de la terapia con AAD. Es importante comentar una excepción en la que la alteración mencionada podría ser el origen de resultados subóptimos: pacientes con genotipo 1a y cuya terapia antiviral se basa en SMV en combinación con PEG y RBV (11,18,28).

7.7.1.4 FACTORES RELACIONADOS CON LA FARMACOTERAPIA

Debido probablemente a la elección óptima del esquema antiviral y de la duración del tratamiento (de acuerdo con lo estipulado en las guías clínicas vigentes), alcanzándose tasas de RVS superiores al 80% en todos los casos, ninguna de estas dos variables se ha posicionado como factor predictivo de respuesta. Sí se ha encontrado que, el porcentaje de RVS alcanzado es inferior en aquellos pacientes que son tratados con esquemas que incluyen PEG o SMV, actuando la presencia de estos fármacos como factores predictivos de no respuesta al tratamiento antiviral (73,157). Este hallazgo no resulta sorprendente, al ser los esquemas que incorporan PEG o SMV los que han demostrado peores tasas de RVS (93–96,111–113). Tampoco es de extrañar que, en el grupo que reciben tratamiento antiviral durante 24 semanas el porcentaje de fracasos sea mayor que en el resto (a pesar de que no se han podido establecer

diferencias significativas), debido a que los pacientes en los que el tratamiento se prolonga más allá de 12 semanas presentan una enfermedad hepática más avanzada.

El posible efecto sobre la RVS de que el paciente sea *experienced* o *naïve* no está bien establecido: aunque es habitual encontrar porcentajes de RVS ligeramente inferiores en pacientes pretratados con PEG y/o RVB (97,101,116,157,174), también se han obtenido mejores tasas de RVS en pacientes *experienced* en estudios de práctica clínica habitual (73). Esto último es lo que queda patente en nuestro estudio, donde cobra fuerza la hipótesis de que haber recibido un tratamiento antiviral previo no condiciona la respuesta a la terapia con AAD (157), al contrario de lo que se había descrito previamente (174). Esta discrepancia quizás pueda deberse a las diferentes poblaciones analizadas. La nuestra, concretamente, es una cohorte heterogénea en la que se evalúan simultáneamente varios esquemas de tratamiento en pacientes con diferentes grados de fibrosis, por lo que, al hacer un análisis global, la experiencia con tratamientos antivirales previos no se postula como un factor predictivo de no respuesta.

Lograr RVR con tratamientos basados en PEG y RBV se ha asociado a una mayor probabilidad de alcanzar RVS (6,11,18,19). Sin embargo, en los tratamientos basados en AAD en práctica clínica habitual, el valor de esta variable como factor predictivo de respuesta es controvertido, pues no está bien definido si se comporta como tal (175) o si no tiene influencia, que es lo que se demuestra en este trabajo (176). La buena efectividad y la potencia de los AAD pueden ser las responsables de que la presencia de RVR no pueda prever un posible fallo al tratamiento, pues son más del 93% de los pacientes los que la alcanzan.

La elevada adherencia al tratamiento antiviral que se ha detectado en nuestro estudio, superior al 90% en el 98,9% de los casos, probablemente esté relacionada con la mayor comodidad posológica de los regímenes terapéuticos basados en AAD, con la mejor tolerabilidad de estos fármacos y la menor duración de la terapia antiviral, así como con el seguimiento farmacoterapéutico más estrecho realizado a los pacientes tratados con estos fármacos. Queda patente también que la presencia de medicación concomitante no ha reducido la adherencia terapéutica a los AAD, posiblemente por las mismas razones por las que el cumplimiento del tratamiento antiviral ha sido excelente: se ha añadido un número bajo (a excepción de los esquemas compuestos de OMV/PTV/Rtv/DSV/RBV) de comprimidos a la terapia habitual, cómodos en su toma y durante un tiempo limitado. Debido a estos datos tan óptimos y homogéneos, la adherencia no se ha comportado como un factor predictivo de respuesta en nuestro trabajo. A pesar de esto, es importante no olvidar que la adherencia a los tratamientos

antivirales constituye un factor clave para el éxito de la terapia en los pacientes con HCC (11,45,55,58–62,84), por lo que hay que fomentarla siempre.

7.7.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Los factores independientes de respuesta que se han descrito para el tratamiento con AAD son múltiples y muy variados. Entre ellos figuran el género, la edad, el IMC, la presencia de diabetes, el genotipo viral, haber recibido previamente tratamiento antiviral, el nivel de plaquetas, el valor basal de las enzimas hepáticas, la bilirrubina total y el colesterol total (157,174,176,187).

El análisis multivariante al que hemos sometido nuestros resultados ha detectado los siguientes factores independientes de respuesta, algunos ya descritos previamente: presencia de diabetes, presencia de gastropatía por HTP, presencia de SMV en el esquema antiviral y mayor nivel de FAL.

Todos los factores independientes de respuesta son factores predictivos de no respuesta, lo que se explica con los siguientes argumentos:

- la presencia de diabetes, así como de hipertensión portal es superior en los pacientes cirróticos (78,80,81): aunque en nuestro trabajo no se haya observado peor respuesta en pacientes cirróticos frente a no cirróticos, ha quedado patente que un mayor grado de fibrosis hepática influye negativamente en la RVS.
- los esquemas que incorporan SMV han alcanzado una tasa de RVS más baja que los que contienen otros AAD, tanto en estudios de práctica clínica habitual como en los ensayos clínicos pivotaes.
- valores más elevados de FAL son indicativos de mayor inflamación y daño hepático.

Es importante comentar que el porcentaje de clasificación global de este modelo es elevado (96,3%) y presenta muy buena especificidad (100%), aunque su sensibilidad es baja (14,3%). Permite explicar el 25,4% de la variación en la respuesta al tratamiento, porcentaje ligeramente superior al que manifiestan otros modelos para predecir la respuesta al tratamiento con AAD, que explican el 11,4% (174).

Por otro lado, el análisis multivariante realizado con aquellas variables que fueron significativas en el análisis univariante en el grupo de pacientes que recibieron esquemas antivirales libres de PEG, detectó como factores independientes de no respuesta un IMC \geq 30 kg/m² y presencia de complicaciones relacionadas con enfermedad hepática.

Las razones que podrían explicar estos resultados son las siguientes:

- un IMC elevado se asocia a un estado inflamatorio crónico y, en consecuencia, a mayor inflamación hepática y grado de fibrosis hepática (145,146).
- las complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática se relacionan con una enfermedad hepática más avanzada, y, por tanto, peor respuesta al tratamiento antiviral.

Este modelo, al igual que el anterior, presenta muy buena especificidad (100%), aunque nula sensibilidad. En este caso, permite explicar el 24,6% de la variación en la respuesta al tratamiento. No obstante, este porcentaje continua siendo superior al que explican otros modelos (174).

7.8 IMPACTO Y ACEPTACIÓN DE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS REALIZADAS DURANTE EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES QUE RECIBEN ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

La necesidad de realizar AF y seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes que han recibido AAD de segunda generación, deriva principalmente de la escasa evidencia científica disponible en cuanto a su efectividad se refiere en el momento de la realización del estudio. Por este motivo, el farmacéutico ha desempeñado una labor fundamental en la detección temprana, tanto de falta de eficacia de la terapia antiviral, como de efectos adversos y/o interacciones medicamentosas que pudieran comprometer la efectividad del tratamiento y/o la salud de los pacientes.

Por otro lado, las características sociodemográficas y farmacoterapéuticas de algunos de estos pacientes (pacientes pluripatológicos, polimedicados, de edad avanzada, y en muchas ocasiones de nivel económico-cultural bajo), han otorgado de nuevo al farmacéutico la posibilidad de influir en el éxito de la terapia antiviral, fomentando la adherencia y haciendo un seguimiento estrecho de comorbilidades y tratamientos concomitantes.

En este estudio, el farmacéutico ha mejorado la calidad de la farmacoterapia de diversas formas: participando en la selección del tratamiento antiviral, ofreciendo a los pacientes información sobre su farmacoterapia y educación sanitaria y realizando un seguimiento farmacoterapéutico individualizado, siempre atendiendo a las características sociodemográficas y farmacoterapéuticas de cada enfermo.

Debido a que la tarea del farmacéutico en pacientes diagnosticados de VHC en tratamiento con AAD está influenciada por los numerosos factores descritos anteriormente, no es de extrañar la variabilidad que se encuentra en el número de intervenciones realizadas por sujeto, que oscila entre 0,26 - 2,53 (59,61,92). Nuestro trabajo reproduce este resultado, habiéndose realizado 0,53 intervenciones por paciente. Los esquemas SOF/LDV ± RBV, que han sido los más frecuentemente prescritos, son los que más intervenciones han registrado.

Los principales motivos de intervención farmacéutica hallados en esta tesis han sido la detección de interacciones, la selección de un régimen más eficiente del propuesto para el tratamiento y las correcciones en las dosis de algunos fármacos (principalmente RBV), la mejora de la adherencia y la seguridad del tratamiento antiviral. Todo esto subraya la importancia de realizar un seguimiento farmacoterapéutico adecuado para garantizar una farmacoterapia efectiva y segura.

Entre las labores a desempeñar por el farmacéutico en el ámbito del seguimiento de pacientes diagnosticados de VHC en tratamiento con AAD se encuentra la de manejar las posibles interacciones (51): fármaco – fármaco, fármaco – alimentación, fármaco – suplementos nutricionales. Es por eso que no es de extrañar que un 23,4% de las intervenciones farmacéuticas realizadas tuvieran como objetivo solventar interacciones farmacológicas, suponiendo habitualmente este tipo de actuaciones entre el 21,4% - 40,8% (59,61) del global de intervenciones farmacéuticas. Por otro lado, resulta interesante comentar que los fármacos que han estado implicados en la mayoría de las interacciones han sido los inhibidores de la bomba de protones y los antihipertensivos; ambos ya se habían descrito previamente como aquellos que están involucrados mayoritariamente en interacciones con AAD en la práctica clínica habitual (59,61,92).

El abordaje integral y el seguimiento estrecho del paciente diagnosticado de infección por VHC en tratamiento con AAD que se ha llevado a cabo en nuestra consulta de AF, ha evaluado no sólo el tratamiento antiviral que recogen en la Unidad de Pacientes Externos, sino que también ha valorado la terapia farmacológica concomitante, y ha atendido a las demás comorbilidades presentadas, así como a la calidad de vida del enfermo. Esto ha permitido al farmacéutico intervenir en la selección del tratamiento antiviral, valorando la alternativa más eficiente y segura para cada paciente y promoviendo un uso racional de los medicamentos (45,57–62). También le ha dado la oportunidad de detectar problemas de salud insuficientemente tratados, y, en consecuencia, de recomendar terapias no farmacológicas y/o farmacológicas en los casos oportunos, siempre en consenso con el facultativo responsable. Así mismo, ha podido detectar tratamientos farmacológicos y/o a base de plantas no adecuados para el paciente, participando en la desprescripción cuando ha sido pertinente. Todo esto se traduce en nuestro estudio en que las intervenciones de posología e indicación suponen casi la mitad de las intervenciones farmacéuticas realizadas (41,3%).

Por otro lado, el refuerzo de las medidas destinadas al cumplimiento terapéutico y a la optimización de la adherencia es otra de las funciones del farmacéutico a realizar en el seguimiento de pacientes diagnosticados de VHC en tratamiento con AAD (51), siendo de adherencia el 10,3% de las intervenciones farmacéuticas llevadas a cabo en el estudio. El buen cumplimiento del tratamiento antiviral basado en AAD es un hecho conocido, alcanzándose tasas de adherencia que oscilan entre el 98% - 99,6% (61,92,188,189). Este resultado se ha reproducido en nuestro trabajo, donde la adherencia al tratamiento con AAD ha sido muy elevada ($99,4 \pm 2,8\%$), lo que puede estar relacionado con el buen perfil de seguridad de estos

fármacos, con la corta duración de la terapia antiviral y con el estrecho seguimiento farmacoterapéutico realizado.

Además, el farmacéutico es clave en la detección de RAM producidas por los AAD (51,59,60,92). En este trabajo, el farmacéutico ha detectado, monitorizado y manejado los efectos adversos grado 1 y grado 2, siempre en consenso con el médico responsable del paciente; en el caso de los efectos adversos grado 3 y 4, el farmacéutico ha sido quien ha derivado al paciente al médico para su valoración. Igualmente, ha sido el encargado de su notificación al Centro Regional de Farmacovigilancia.

Debido probablemente al papel esencial que ha desempeñado el farmacéutico en la selección y validación del tratamiento antiviral, así como la buena tolerancia registrada a los AAD en nuestro trabajo, la mayoría de las intervenciones farmacéuticas realizadas han estado orientadas a mejorar la efectividad de la terapia (58,7%). Este resultado es discordante con lo publicado hasta la fecha, pues son las intervenciones de seguridad las que ocurren con más frecuencia (56,57,92). Esta discrepancia puede estar relacionada, como se ha indicado anteriormente, con la alta implicación del farmacéutico en la elección del esquema antiviral y el ajuste de dosis de fármacos para garantizar la máxima optimización de la terapia farmacológica, así como con la buena tolerabilidad que presentan los AAD.

Finalmente, el grado de aceptación de las intervenciones farmacéuticas realizadas en pacientes en tratamiento con AAD es muy elevado, variando entre el 84% - 99,4% (59,61,62,92), tal y como se refleja en nuestro estudio, habiendo sido el 91,1% de las intervenciones farmacéuticas realizadas en nuestro estudio aceptadas por los médicos y el 100% por los pacientes. De esta manera, queda patente tanto la confianza de los clínicos como de los enfermos en la contribución del farmacéutico tanto a la optimización de la farmacoterapia, como al seguimiento farmacoterapéutico.

7.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones de este estudio es inherente a al tipo de estudio realizado. Se trata de un estudio retrospectivo (a pesar de que los datos se han recogido prospectivamente) por lo que no ha sido posible aleatorizar a los sujetos o utilizar herramientas como el doble ciego para homogeneizar a los grupos de pacientes. Además, debido a este diseño, ha podido perderse información (reacciones adversas o intervenciones farmacéuticas realizadas), ya que las variables recogidas se han obtenido a partir de la historia clínica de los pacientes.

Otro factor limitante es la variabilidad de los prescriptores implicados en el proceso, que ha podido inducir cierta heterogeneidad a la hora de seleccionar el esquema antiviral (aunque se ha realizado siempre de acuerdo con las recomendaciones de las guías clínicas vigentes). Otra de las consecuencias derivadas de la diversidad de facultativos implicados es la heterogeneidad y/o ausencia de registro de alguna variable que pudiera alterar los resultados finales.

Por otro lado, el bajo número de pacientes incluidos en algunos subgrupos atendiendo al genotipo VHC y/o al esquema de tratamiento, impide hacer conclusiones robustas en cuanto a la efectividad de los AAD en estas cohortes.

Es importante también tener en cuenta que el seguimiento de los pacientes se encuentra entre 9 y 12 meses. Por este motivo, el tiempo de seguimiento constituye otra limitación de este trabajo, ya que la reversión de algunos de los efectos deletéreos de la infección por VHC probablemente necesiten mayores períodos de tiempo para ser evidenciados. De la misma manera, efectos adversos a largo plazo de los AAD o posibles reinfecciones no han podido detectarse.

Por último, debido a la revolución en el ámbito del tratamiento del VHC, el estudio se ha visto limitado al no incluirse las últimas pautas comercializadas (SOF/VEL, GZV/EBV), habiéndose analizado, por el contrario, esquemas de tratamiento obsoletos actualmente, como aquellos que incorporan PEG, SMV, OMV/PTV/Rtv, DCV y DSV. Debido a esto, nuestros resultados no son totalmente extrapolables en el momento actual, pues se han obtenido en un escenario diferente a la situación epidemiológica y farmacoterapéutica actual.

8. CONCLUSIONES

1. La población que ha formado parte de este estudio constituye una cohorte heterogénea, que refleja fielmente la situación epidemiológica y clínica de la HCC en nuestro país en el momento de la realización del trabajo, siendo adecuada para analizar, en situación de vida real, la efectividad de los AAD frente al VHC.
2. El porcentaje de RVS alcanzado ha sido del 94%, por lo que la buena efectividad de los AAD estudiados (DSV, DCV, LDV, SOF, SMV, OMV/PTV) demostrada en los ensayos clínicos se ha mantenido en la práctica clínica habitual. En cuanto a su seguridad, los AAD se han establecido como fármacos seguros y bien tolerados. La frecuencia de acontecimientos adversos de grado mayor de 1 fue mínima. El número de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos fue muy bajo. Las RAM más comunes fueron fatiga, aumento del colesterol total basal, cefalea, anemia y náuseas.
3. El tratamiento con AAD ha provocado el descenso de la hemoglobina, de las enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT, FAL), de la bilirrubina total, de la creatinina sérica, de la ferritina y del hierro sérico. También ha mejorado el recuento de plaquetas y el nivel de albúmina, y ha aumentado el de leucocitos. Adicionalmente, ha reducido el grado de fibrosis hepática, medido por FibroScan® y ha inducido la desaparición de las complicaciones relacionadas con la hepatopatía.
4. Como factores predictivos de RVS se han postulado un mayor nivel basal de plaquetas, de albúmina y de colesterol total. Como factores predictivos de no respuesta se han identificado la presencia de diabetes y de complicaciones relacionadas con la hepatopatía, mayor IMC, mayor grado de fibrosis hepática, recibir tratamiento con SMV o PEG, y niveles basales más elevados de glucosa, AST, GGT y FAL. Asimismo, la presencia de diabetes mellitus, de gastropatía por hipertensión portal, recibir tratamiento con SMV y el aumento de FAL se han posicionado como factores predictivos independientes de no respuesta al tratamiento con AAD.
5. El farmacéutico ha desempeñado un papel fundamental en la detección y manejo de interacciones farmacológicas y de efectos adversos, así como en el refuerzo de la adherencia farmacoterapéutica en pacientes diagnosticados de infección por VHC en tratamiento con AAD.
6. Las intervenciones farmacéuticas realizadas han tenido un impacto positivo en cuanto a garantizar la efectividad de la terapia antiviral basada en AAD se refiere, y han sido aceptadas por un porcentaje muy elevado de los clínicos y de los pacientes.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO I. AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID.

 HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 41003 - VALLADOLID	DOCUMENTO APROBACION DEFINITIVA CINV	Código:	FO-P07-12	
		Edición:	01	
		Unidad:	iHCUV	
		Fecha:	13/02/2015	
		Pág.:	1 de 1	

D. DAVID ANDALUZ OJEDA, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, una vez revisado el proyecto:

Título: "Antivirales de acción directa de segunda generación frente al virus de la hepatitis C: efectividad y de seguridad en la práctica clínica habitual e impacto de las intervenciones farmacéuticas".

Investigador Principal: MARÍA ELENA CÁRDABA GARCÍA

Equipo Investigador: Encarnación Abad Lecha, María Teresa Sánchez Sánchez, M^a Fe Muñoz Moreno.

Servicios Implicados: Servicio de Farmacia

Informa que la **Comisión de Investigación ha decidido:**

La **APROBACIÓN DEFINITIVA** del Proyecto.

En Valladolid a, 27 de Junio de 2016

El Presidente de la Comisión de Investigación


Fdo.: David Andaluz Ojeda.

El Director Gerente del Hospital Clínico
Universitario de Valladolid




Fdo.: Francisco Javier Vadillo Olmo

CINV 16-95

Observaciones:

- Se aconseja almacenar la información clínica en el Sistema de Gestión de Datos para Investigación (SGDI)
- Informar a los responsables del Servicio de Infecciosos y Digestivo de la puesta en marcha del proyecto.

9.2 ANEXO II. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL. ESTUDIO BASAL.

ESTUDIO BASAL				IDENTIFICADOR PACIENTE: _____	
DATOS DEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y EPIDEMIOLOGICOS					
Sexo: _M _H	Edad:	Talla (cm):	Peso (kg):	IMC (kg/m ²): _____ _ <18,5 _ 18,5 < 25 _ 25 < 30 _ ≥30	
Diabetes mellitus: _ Si _ No	Coinfección VIH: _ Si _ No	Coinfección VHB: _ Si _ No Serología: HBsAg: + / - anti-HBc: + / - IgM-HBc: + / -		Hábitos tóxicos en el momento de iniciar tratamiento: • Tabaco: _ Si _ No • Alcohol: _ Si _ No • Otras drogas: _ Si _ No	
Vía de contagio: _ hemoderivados _ accidente laboral _ uso de drogas por vía parenteral _ sexual _ otras: _____ _ desconocido		Otras comorbilidades: _ Si <input type="checkbox"/> ciertas enfermedades infecciosas ² <input type="checkbox"/> neoplasias <input type="checkbox"/> enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad. <input type="checkbox"/> alteraciones endocrinas, metabólicas, nutricionales ³ <input type="checkbox"/> trastornos mentales y del comportamiento <input type="checkbox"/> enfermedad del sistema nervioso central <input type="checkbox"/> enfermedad del ojo y sus anexos <input type="checkbox"/> enfermedades del oído y de la apófisis mastoides <input type="checkbox"/> enfermedades del sistema circulatorio <input type="checkbox"/> enfermedad del sistema respiratorio <input type="checkbox"/> enfermedad del sistema digestivo <input type="checkbox"/> enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo <input type="checkbox"/> enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo <input type="checkbox"/> enfermedad del aparato genitourinario <input type="checkbox"/> embarazo, parto, puerperio <input type="checkbox"/> ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal <input type="checkbox"/> malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas <input type="checkbox"/> síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otro punto <input type="checkbox"/> traumatismo, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa <input type="checkbox"/> causas externas de morbilidad y de mortalidad <input type="checkbox"/> factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud <input type="checkbox"/> códigos para situaciones especiales _ No			
DATOS HISTOLÓGICOS					
Grado de fibrosis hepática (FibroScan®) ____ kPa _ F0 – F1 (≤ 7,6 kPa) _ F2 (7,6 ≤ 9,5 kPa) _ F3 (9,5 ≤ 12 kPa) _ F4 (>12 kPa)		Cirrosis: _ Si _ No Child- Pugh:		TOH previo a tratamiento antiviral: _ Si _ No Paciente en lista de TOH: _ Si _ No	
Complicaciones relacionadas con la hepatopatía: _ Si _ No _ varices esofágicas _ ascitis _ peritonitis _ esplenomegalia _ gastropatía por hipertensión portal		_ hipertensión portal _ esteatosis _ encefalopatía hepática _ colestiasis _ colangitis		Manifestaciones extrahepáticas: _ Si _ No _ púrpura trombocitopénica _ fibrosis pulmonar idiopática _ liquen plano _ crioglobulinemia mixta _ glomerulonefritis membranoproliferativa. _ otras	
DATOS DE LABORATORIO					
Hemograma Leucocitos (células/mL): Hemoglobina (g/dL): Plaquetas (cél/s/mL):		Coagulación Tiempo de protrombina (s): INR:		Bioquímica Glucosa (mg/dL): Creatinina (mg/dL): Albúmina (g/dL): Colesterol total (mg/dL): AST (UI/L): ALT (UI/L): GGT (UI/L): FAL (UI/L): Bilirrubina total (mg/dL):	

	Ferritina (mcg/L):
	Hierro (mcg/dL):

DATOS VIROLÓGICOS	
Carga viral (UI/mL): _____	< 800.000 ≥ 800.000
Polimorfismo IL28B: _CC _CT _TT _no determinado	Genotipo viral: _____
Polimorfismo Q80K: _ Presente _ Ausente _ no determinado	_1 _1a _1b _2 _3 _4 _5 _6 _ coinfección:

DATOS FARMACOTERAPÉUTICOS	
Esquema de AAD utilizado:	Duración (semanas):
_SMV/RBV/PEG _SOF/RBV/PEG _SOF/RBV _SOF/LDV _SOF/LDV/RBV	_8 _12 _24 _Otra:
_SOF/SMV _SOF/SMV/RBV _SOF/DCV _SOF/DCV/RBV _OMV/PTV/Rtv/DSV	
_OMV/PTV/Rtv/DSV/RBV _OMV/PTV/Rtv/RBV _Otros esquemas:	
Tratamientos previos para la HCC: _ Si _ No _ Desconocido	Nº tratamientos previos recibidos:
Fármacos antivirales empleados en tratamientos anteriores:	
_BCV _DCV _DSV _LDV _OMV/PTV/Rtv _PEG _RBV _SMV _SOF _TLV	
Respuesta a tratamientos previos para la HCC:	
_Recaedor _Respondedor nulo _Respondedor parcial _Suspensión por efectos adversos _Desconocido	
Tratamientos concomitantes:	
<input type="checkbox"/> A01 <input type="checkbox"/> B01 <input type="checkbox"/> D01 <input type="checkbox"/> H01 <input type="checkbox"/> M01 <input type="checkbox"/> R01	
<input type="checkbox"/> A02 <input type="checkbox"/> B02 <input type="checkbox"/> D02 <input type="checkbox"/> H02 <input type="checkbox"/> M02 <input type="checkbox"/> R02	
<input type="checkbox"/> A03 <input type="checkbox"/> B03 <input type="checkbox"/> D03 <input type="checkbox"/> H03 <input type="checkbox"/> M03 <input type="checkbox"/> R03	
<input type="checkbox"/> A04 <input type="checkbox"/> B04 <input type="checkbox"/> D04 <input type="checkbox"/> H04 <input type="checkbox"/> M04 <input type="checkbox"/> R05	
<input type="checkbox"/> A05 <input type="checkbox"/> B05 <input type="checkbox"/> D05 <input type="checkbox"/> H05 <input type="checkbox"/> M05 <input type="checkbox"/> R06	
<input type="checkbox"/> A06 <input type="checkbox"/> B06 <input type="checkbox"/> D06 <input type="checkbox"/> J01 <input type="checkbox"/> M09 <input type="checkbox"/> R07	
<input type="checkbox"/> A07 <input type="checkbox"/> C01 <input type="checkbox"/> D07 <input type="checkbox"/> J02 <input type="checkbox"/> N01 <input type="checkbox"/> S01	
<input type="checkbox"/> A08 <input type="checkbox"/> C02 <input type="checkbox"/> D08 <input type="checkbox"/> J03 <input type="checkbox"/> N02 <input type="checkbox"/> S02	
<input type="checkbox"/> A09 <input type="checkbox"/> C03 <input type="checkbox"/> D09 <input type="checkbox"/> J04 <input type="checkbox"/> N03 <input type="checkbox"/> S03	
<input type="checkbox"/> A10 <input type="checkbox"/> C04 <input type="checkbox"/> D10 <input type="checkbox"/> J05 <input type="checkbox"/> N04 <input type="checkbox"/> V01	
<input type="checkbox"/> A11 <input type="checkbox"/> C05 <input type="checkbox"/> D11 <input type="checkbox"/> J06 <input type="checkbox"/> N05 <input type="checkbox"/> V03	
<input type="checkbox"/> A12 <input type="checkbox"/> C06 <input type="checkbox"/> G01 <input type="checkbox"/> J07 <input type="checkbox"/> N06 <input type="checkbox"/> V04	
<input type="checkbox"/> A13 <input type="checkbox"/> C07 <input type="checkbox"/> G02 <input type="checkbox"/> L01 <input type="checkbox"/> N07 <input type="checkbox"/> V08	
<input type="checkbox"/> A14 <input type="checkbox"/> C08 <input type="checkbox"/> G03 <input type="checkbox"/> L02 <input type="checkbox"/> P01 <input type="checkbox"/> V09	
<input type="checkbox"/> A15 <input type="checkbox"/> C09 <input type="checkbox"/> G04 <input type="checkbox"/> L03 <input type="checkbox"/> P02 <input type="checkbox"/> V10	
<input type="checkbox"/> A16 <input type="checkbox"/> C10 <input type="checkbox"/> L04 <input type="checkbox"/> P03	

¹IMC: índice de masa corporal ²excepto VIH y VHB ³excluyendo Diabetes mellitus ⁴TOH: trasplante hepático

**9.3 ANEXO III. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. DATOS RECOGIDOS DURANTE EL TRATAMIENTO
ANTIVIRAL.**

VARIABLES RECOGIDAS DURANTE EL TRATAMIENTO. SEMANA Nº _____		
DATOS DEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS		
Peso (kg): _____		
DATOS DE LABORATORIO		
Hemograma Leucocitos (células/mL): _____ Hemoglobina (g/dL): _____ Plaquetas (cél/s/mL): _____	Coagulación Tiempo de protrombina (s): _____ INR: _____	Bioquímica Glucosa (mg/dL): _____ Creatinina (mg/dL): _____ Albúmina (g/dL): _____ Colesterol total (mg/dL): _____ AST (U/L): _____ ALT (U/L): _____ GGT (U/L): _____ FAL (U/L): _____ Bilirrubina total (mg/dL): _____ Ferritina (mcg/L): _____ Hierro (mcg/dL): _____
DATOS VIROLÓGICOS: Carga viral (UI/mL):		DATOS HISTOLÓGICOS:
Respuesta viral rápida (semana 4): <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		Descompensación hepática: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
DATOS FARMACOTERAPÉUTICOS		
Adherencia farmacoterapéutica: _____		
Modificación del esquema de tratamiento: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No _ dosis de RBV _ dosis de PEG _ dosis de AAD _ duración de tratamiento _ otros: _____		Suspensión del tratamiento: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No _ Reacción adversa <input type="checkbox"/> Falta de eficacia _ Decisión del paciente <input type="checkbox"/> Otros: _____
Efectos adversos (especificar efectos adversos registrados): <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ciertas enfermedades infecciosas ² <input type="checkbox"/> neoplasias <input type="checkbox"/> enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y otros trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad. <input type="checkbox"/> alteraciones endocrinas, metabólicas, nutricionales ³ <input type="checkbox"/> trastornos mentales y del comportamiento <input type="checkbox"/> enfermedad del sistema nervioso central <input type="checkbox"/> enfermedad del ojo y sus anexos <input type="checkbox"/> enfermedades del oído y de la apófisis mastoides <input type="checkbox"/> enfermedades del sistema circulatorio <input type="checkbox"/> enfermedad del sistema respiratorio <input type="checkbox"/> enfermedad del sistema digestivo <input type="checkbox"/> enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo <input type="checkbox"/> enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo <input type="checkbox"/> enfermedad del aparato genitourinario <input type="checkbox"/> embarazo, parto, puerperio <input type="checkbox"/> ciertas afecciones originadas en el periodo perinatal <input type="checkbox"/> malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas <input type="checkbox"/> síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otro punto <input type="checkbox"/> traumatismo, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa <input type="checkbox"/> causas externas de morbilidad y de mortalidad <input type="checkbox"/> factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud <input type="checkbox"/> códigos para situaciones especiales		
Tratamientos concomitantes: _ se mantiene el mismo tratamiento <input type="checkbox"/> _ se añade tratamiento concomitante (indicar) <input type="checkbox"/> _ se retira tratamiento concomitante (indicar) <input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/> A01	<input type="checkbox"/> B01	<input type="checkbox"/> D01
<input type="checkbox"/> A02	<input type="checkbox"/> B02	<input type="checkbox"/> D02
<input type="checkbox"/> A03	<input type="checkbox"/> B03	<input type="checkbox"/> D03
<input type="checkbox"/> A04	<input type="checkbox"/> B04	<input type="checkbox"/> D04
<input type="checkbox"/> A05	<input type="checkbox"/> B05	<input type="checkbox"/> D05
<input type="checkbox"/> A06	<input type="checkbox"/> B06	<input type="checkbox"/> D06
<input type="checkbox"/> A07	<input type="checkbox"/> C01	<input type="checkbox"/> D07
<input type="checkbox"/> A08	<input type="checkbox"/> C02	<input type="checkbox"/> D08
<input type="checkbox"/> A09	<input type="checkbox"/> C03	<input type="checkbox"/> D09
<input type="checkbox"/> H01	<input type="checkbox"/> H02	<input type="checkbox"/> H03
<input type="checkbox"/> H04	<input type="checkbox"/> H05	<input type="checkbox"/> J01
<input type="checkbox"/> H06	<input type="checkbox"/> H07	<input type="checkbox"/> J02
<input type="checkbox"/> H08	<input type="checkbox"/> H09	<input type="checkbox"/> J03
<input type="checkbox"/> H10	<input type="checkbox"/> H11	<input type="checkbox"/> J04
<input type="checkbox"/> M01	<input type="checkbox"/> M02	<input type="checkbox"/> M03
<input type="checkbox"/> M04	<input type="checkbox"/> M05	<input type="checkbox"/> M06
<input type="checkbox"/> M07	<input type="checkbox"/> M08	<input type="checkbox"/> M09
<input type="checkbox"/> M10	<input type="checkbox"/> M11	<input type="checkbox"/> M12
<input type="checkbox"/> M13	<input type="checkbox"/> M14	<input type="checkbox"/> M15
<input type="checkbox"/> M16	<input type="checkbox"/> M17	<input type="checkbox"/> M18
<input type="checkbox"/> M19	<input type="checkbox"/> M20	<input type="checkbox"/> M21
<input type="checkbox"/> M22	<input type="checkbox"/> M23	<input type="checkbox"/> M24
<input type="checkbox"/> M25	<input type="checkbox"/> M26	<input type="checkbox"/> M27
<input type="checkbox"/> M28	<input type="checkbox"/> M29	<input type="checkbox"/> M30
<input type="checkbox"/> M31	<input type="checkbox"/> M32	<input type="checkbox"/> M33
<input type="checkbox"/> M34	<input type="checkbox"/> M35	<input type="checkbox"/> M36
<input type="checkbox"/> M37	<input type="checkbox"/> M38	<input type="checkbox"/> M39
<input type="checkbox"/> M40	<input type="checkbox"/> M41	<input type="checkbox"/> M42
<input type="checkbox"/> M43	<input type="checkbox"/> M44	<input type="checkbox"/> M45
<input type="checkbox"/> M46	<input type="checkbox"/> M47	<input type="checkbox"/> M48
<input type="checkbox"/> M49	<input type="checkbox"/> M50	<input type="checkbox"/> M51
<input type="checkbox"/> M52	<input type="checkbox"/> M53	<input type="checkbox"/> M54
<input type="checkbox"/> M55	<input type="checkbox"/> M56	<input type="checkbox"/> M57
<input type="checkbox"/> M58	<input type="checkbox"/> M59	<input type="checkbox"/> M60
<input type="checkbox"/> M61	<input type="checkbox"/> M62	<input type="checkbox"/> M63
<input type="checkbox"/> M64	<input type="checkbox"/> M65	<input type="checkbox"/> M66
<input type="checkbox"/> M67	<input type="checkbox"/> M68	<input type="checkbox"/> M69
<input type="checkbox"/> M70	<input type="checkbox"/> M71	<input type="checkbox"/> M72
<input type="checkbox"/> M73	<input type="checkbox"/> M74	<input type="checkbox"/> M75
<input type="checkbox"/> M76	<input type="checkbox"/> M77	<input type="checkbox"/> M78
<input type="checkbox"/> M79	<input type="checkbox"/> M80	<input type="checkbox"/> M81
<input type="checkbox"/> M82	<input type="checkbox"/> M83	<input type="checkbox"/> M84
<input type="checkbox"/> M85	<input type="checkbox"/> M86	<input type="checkbox"/> M87
<input type="checkbox"/> M88	<input type="checkbox"/> M89	<input type="checkbox"/> M90
<input type="checkbox"/> M91	<input type="checkbox"/> M92	<input type="checkbox"/> M93
<input type="checkbox"/> M94	<input type="checkbox"/> M95	<input type="checkbox"/> M96
<input type="checkbox"/> M97	<input type="checkbox"/> M98	<input type="checkbox"/> M99
<input type="checkbox"/> M100	<input type="checkbox"/> M101	<input type="checkbox"/> M102
<input type="checkbox"/> M103	<input type="checkbox"/> M104	<input type="checkbox"/> M105
<input type="checkbox"/> M106	<input type="checkbox"/> M107	<input type="checkbox"/> M108
<input type="checkbox"/> M109	<input type="checkbox"/> M110	<input type="checkbox"/> M111
<input type="checkbox"/> M112	<input type="checkbox"/> M113	<input type="checkbox"/> M114
<input type="checkbox"/> M115	<input type="checkbox"/> M116	<input type="checkbox"/> M117
<input type="checkbox"/> M118	<input type="checkbox"/> M119	<input type="checkbox"/> M120
<input type="checkbox"/> M121	<input type="checkbox"/> M122	<input type="checkbox"/> M123
<input type="checkbox"/> M124	<input type="checkbox"/> M125	<input type="checkbox"/> M126
<input type="checkbox"/> M127	<input type="checkbox"/> M128	<input type="checkbox"/> M129
<input type="checkbox"/> M130	<input type="checkbox"/> M131	<input type="checkbox"/> M132
<input type="checkbox"/> M133	<input type="checkbox"/> M134	<input type="checkbox"/> M135
<input type="checkbox"/> M136	<input type="checkbox"/> M137	<input type="checkbox"/> M138
<input type="checkbox"/> M139	<input type="checkbox"/> M140	<input type="checkbox"/> M141
<input type="checkbox"/> M142	<input type="checkbox"/> M143	<input type="checkbox"/> M144
<input type="checkbox"/> M145	<input type="checkbox"/> M146	<input type="checkbox"/> M147
<input type="checkbox"/> M148	<input type="checkbox"/> M149	<input type="checkbox"/> M150
<input type="checkbox"/> M151	<input type="checkbox"/> M152	<input type="checkbox"/> M153
<input type="checkbox"/> M154	<input type="checkbox"/> M155	<input type="checkbox"/> M156
<input type="checkbox"/> M157	<input type="checkbox"/> M158	<input type="checkbox"/> M159
<input type="checkbox"/> M160	<input type="checkbox"/> M161	<input type="checkbox"/> M162
<input type="checkbox"/> M163	<input type="checkbox"/> M164	<input type="checkbox"/> M165
<input type="checkbox"/> M166	<input type="checkbox"/> M167	<input type="checkbox"/> M168
<input type="checkbox"/> M169	<input type="checkbox"/> M170	<input type="checkbox"/> M171
<input type="checkbox"/> M172	<input type="checkbox"/> M173	<input type="checkbox"/> M174
<input type="checkbox"/> M175	<input type="checkbox"/> M176	<input type="checkbox"/> M177
<input type="checkbox"/> M178	<input type="checkbox"/> M179	<input type="checkbox"/> M180
<input type="checkbox"/> M181	<input type="checkbox"/> M182	<input type="checkbox"/> M183
<input type="checkbox"/> M184	<input type="checkbox"/> M185	<input type="checkbox"/> M186
<input type="checkbox"/> M187	<input type="checkbox"/> M188	<input type="checkbox"/> M189
<input type="checkbox"/> M190	<input type="checkbox"/> M191	<input type="checkbox"/> M192
<input type="checkbox"/> M193	<input type="checkbox"/> M194	<input type="checkbox"/> M195
<input type="checkbox"/> M196	<input type="checkbox"/> M197	<input type="checkbox"/> M198
<input type="checkbox"/> M199	<input type="checkbox"/> M200	<input type="checkbox"/> M201
<input type="checkbox"/> M202	<input type="checkbox"/> M203	<input type="checkbox"/> M204
<input type="checkbox"/> M205	<input type="checkbox"/> M206	<input type="checkbox"/> M207
<input type="checkbox"/> M208	<input type="checkbox"/> M209	<input type="checkbox"/> M210
<input type="checkbox"/> M211	<input type="checkbox"/> M212	<input type="checkbox"/> M213
<input type="checkbox"/> M214	<input type="checkbox"/> M215	<input type="checkbox"/> M216
<input type="checkbox"/> M217	<input type="checkbox"/> M218	<input type="checkbox"/> M219
<input type="checkbox"/> M220	<input type="checkbox"/> M221	<input type="checkbox"/> M222
<input type="checkbox"/> M223	<input type="checkbox"/> M224	<input type="checkbox"/> M225
<input type="checkbox"/> M226	<input type="checkbox"/> M227	<input type="checkbox"/> M228
<input type="checkbox"/> M229	<input type="checkbox"/> M230	<input type="checkbox"/> M231
<input type="checkbox"/> M232	<input type="checkbox"/> M233	<input type="checkbox"/> M234
<input type="checkbox"/> M235	<input type="checkbox"/> M236	<input type="checkbox"/> M237
<input type="checkbox"/> M238	<input type="checkbox"/> M239	<input type="checkbox"/> M240
<input type="checkbox"/> M241	<input type="checkbox"/> M242	<input type="checkbox"/> M243
<input type="checkbox"/> M244	<input type="checkbox"/> M245	<input type="checkbox"/> M246
<input type="checkbox"/> M247	<input type="checkbox"/> M248	<input type="checkbox"/> M249
<input type="checkbox"/> M250	<input type="checkbox"/> M251	<input type="checkbox"/> M252
<input type="checkbox"/> M253	<input type="checkbox"/> M254	<input type="checkbox"/> M255
<input type="checkbox"/> M256	<input type="checkbox"/> M257	<input type="checkbox"/> M258
<input type="checkbox"/> M259	<input type="checkbox"/> M260	<input type="checkbox"/> M261
<input type="checkbox"/> M262	<input type="checkbox"/> M263	<input type="checkbox"/> M264
<input type="checkbox"/> M265	<input type="checkbox"/> M266	<input type="checkbox"/> M267
<input type="checkbox"/> M268	<input type="checkbox"/> M269	<input type="checkbox"/> M270
<input type="checkbox"/> M271	<input type="checkbox"/> M272	<input type="checkbox"/> M273
<input type="checkbox"/> M274	<input type="checkbox"/> M275	<input type="checkbox"/> M276
<input type="checkbox"/> M277	<input type="checkbox"/> M278	<input type="checkbox"/> M279
<input type="checkbox"/> M280	<input type="checkbox"/> M281	<input type="checkbox"/> M282
<input type="checkbox"/> M283	<input type="checkbox"/> M284	<input type="checkbox"/> M285
<input type="checkbox"/> M286	<input type="checkbox"/> M287	<input type="checkbox"/> M288
<input type="checkbox"/> M289	<input type="checkbox"/> M290	<input type="checkbox"/> M291
<input type="checkbox"/> M292	<input type="checkbox"/> M293	<input type="checkbox"/> M294
<input type="checkbox"/> M295	<input type="checkbox"/> M296	<input type="checkbox"/> M297
<input type="checkbox"/> M298	<input type="checkbox"/> M299	<input type="checkbox"/> M300
<input type="checkbox"/> M301	<input type="checkbox"/> M302	<input type="checkbox"/> M303
<input type="checkbox"/> M304	<input type="checkbox"/> M305	<input type="checkbox"/> M306
<input type="checkbox"/> M307	<input type="checkbox"/> M308	<input type="checkbox"/> M309
<input type="checkbox"/> M310	<input type="checkbox"/> M311	<input type="checkbox"/> M312
<input type="checkbox"/> M313	<input type="checkbox"/> M314	<input type="checkbox"/> M315
<input type="checkbox"/> M316	<input type="checkbox"/> M317	<input type="checkbox"/> M318
<input type="checkbox"/> M319	<input type="checkbox"/> M320	<input type="checkbox"/> M321
<input type="checkbox"/> M322	<input type="checkbox"/> M323	<input type="checkbox"/> M324
<input type="checkbox"/> M325	<input type="checkbox"/> M326	<input type="checkbox"/> M327
<input type="checkbox"/> M328	<input type="checkbox"/> M329	<input type="checkbox"/> M330
<input type="checkbox"/> M331	<input type="checkbox"/> M332	<input type="checkbox"/> M333
<input type="checkbox"/> M334	<input type="checkbox"/> M335	<input type="checkbox"/> M336
<input type="checkbox"/> M337	<input type="checkbox"/> M338	<input type="checkbox"/> M339
<input type="checkbox"/> M340	<input type="checkbox"/> M341	<input type="checkbox"/> M342
<input type="checkbox"/> M343	<input type="checkbox"/> M344	<input type="checkbox"/> M345
<input type="checkbox"/> M346	<input type="checkbox"/> M347	<input type="checkbox"/> M348
<input type="checkbox"/> M349	<input type="checkbox"/> M350	<input type="checkbox"/> M351
<input type="checkbox"/> M352	<input type="checkbox"/> M353	<input type="checkbox"/> M354
<input type="checkbox"/> M355	<input type="checkbox"/> M356	<input type="checkbox"/> M357
<input type="checkbox"/> M358	<input type="checkbox"/> M359	<input type="checkbox"/> M360
<input type="checkbox"/> M361	<input type="checkbox"/> M362	<input type="checkbox"/> M363
<input type="checkbox"/> M364	<input type="checkbox"/> M365	<input type="checkbox"/> M366
<input type="checkbox"/> M367	<input type="checkbox"/> M368	<input type="checkbox"/> M369
<input type="checkbox"/> M370	<input type="checkbox"/> M371	<input type="checkbox"/> M372
<input type="checkbox"/> M373	<input type="checkbox"/> M374	<input type="checkbox"/> M375
<input type="checkbox"/> M376	<input type="checkbox"/> M377	<input type="checkbox"/> M378
<input type="checkbox"/> M379	<input type="checkbox"/> M380	<input type="checkbox"/> M381
<input type="checkbox"/> M382	<input type="checkbox"/> M383	<input type="checkbox"/> M384
<input type="checkbox"/> M385	<input type="checkbox"/> M386	<input type="checkbox"/> M387
<input type="checkbox"/> M388	<input type="checkbox"/> M389	<input type="checkbox"/> M390
<input type="checkbox"/> M391	<input type="checkbox"/> M392	<input type="checkbox"/> M393
<input type="checkbox"/> M394	<input type="checkbox"/> M395	<input type="checkbox"/> M396
<input type="checkbox"/> M397	<input type="checkbox"/> M398	<input type="checkbox"/> M399
<input type="checkbox"/> M400	<input type="checkbox"/> M401	<input type="checkbox"/> M402
<input type="checkbox"/> M403	<input type="checkbox"/> M404	<input type="checkbox"/> M405
<input type="checkbox"/> M406	<input type="checkbox"/> M407	<input type="checkbox"/> M408
<input type="checkbox"/> M409	<input type="checkbox"/> M410	<input type="checkbox"/> M411
<input type="checkbox"/> M412	<input type="checkbox"/> M413	<input type="checkbox"/> M414
<input type="checkbox"/> M415	<input type="checkbox"/> M416	<input type="checkbox"/> M417
<input type="checkbox"/> M418	<input type="checkbox"/> M419	<input type="checkbox"/> M420
<input type="checkbox"/> M421	<input type="checkbox"/> M422	<input type="checkbox"/> M423
<input type="checkbox"/> M424	<input type="checkbox"/> M425	<input type="checkbox"/> M426
<input type="checkbox"/> M427	<input type="checkbox"/> M428	<input type="checkbox"/> M429
<input type="checkbox"/> M430	<input type="checkbox"/> M431	<input type="checkbox"/> M432
<input type="checkbox"/> M433	<input type="checkbox"/> M434	<input type="checkbox"/> M435
<input type="checkbox"/> M436	<input type="checkbox"/> M437	<input type="checkbox"/> M438
<input type="checkbox"/> M439	<input type="checkbox"/> M440	<input type="checkbox"/> M441
<input type="checkbox"/> M442	<input type="checkbox"/> M443	<input type="checkbox"/> M444
<input type="checkbox"/> M445	<input type="checkbox"/> M446	<input type="checkbox"/> M447
<input type="checkbox"/> M448	<input type="checkbox"/> M449	<input type="checkbox"/> M450
<input type="checkbox"/> M451	<input type="checkbox"/> M452	<input type="checkbox"/> M453
<input type="checkbox"/> M454	<input type="checkbox"/> M455	<input type="checkbox"/> M456
<input type="checkbox"/> M457	<input type="checkbox"/> M458	<input type="checkbox"/> M459
<input type="checkbox"/> M460	<input type="checkbox"/> M461	<input type="checkbox"/> M462
<input type="checkbox"/> M463	<input type="checkbox"/> M464	<input type="checkbox"/> M465
<input type="checkbox"/> M466	<input type="checkbox"/> M467	<input type="checkbox"/> M468
<input type="checkbox"/> M469	<input type="checkbox"/> M470	<input type="checkbox"/> M471
<input type="checkbox"/> M472	<input type="checkbox"/> M473	<input type="checkbox"/> M474
<input type="checkbox"/> M475	<input type="checkbox"/> M476	<input type="checkbox"/> M477
<input type="checkbox"/> M478	<input type="checkbox"/> M479	<input type="checkbox"/> M480
<input type="checkbox"/> M481	<input type="checkbox"/> M482	<input type="checkbox"/> M483
<input type="checkbox"/> M484	<input type="checkbox"/> M485	<input type="checkbox"/> M486
<input type="checkbox"/> M487	<input type="checkbox"/> M488	<input type="checkbox"/> M489
<input type="checkbox"/> M490	<input type="checkbox"/> M491	<input type="checkbox"/> M492
<input type="checkbox"/> M493	<input type="checkbox"/> M494	<input type="checkbox"/> M495
<input type="checkbox"/> M496	<input type="checkbox"/> M497	<input type="checkbox"/> M498
<input type="checkbox"/> M499	<input type="checkbox"/> M500	<input type="checkbox"/> M501
<input type="checkbox"/> M502	<input type="checkbox"/> M503	<input type="checkbox"/> M504
<input type="checkbox"/> M505	<input type="checkbox"/> M506	<input type="checkbox"/> M507
<input type="checkbox"/> M508	<input type="checkbox"/> M509	<input type="checkbox"/> M510
<input type="checkbox"/> M511	<input type="checkbox"/> M512	<input type="checkbox"/> M513
<input type="checkbox"/> M514	<input type="checkbox"/> M515	<input type="checkbox"/> M516
<input type="checkbox"/> M517	<input type="checkbox"/> M518	<input type="checkbox"/> M519
<input type="checkbox"/> M520	<input type="checkbox"/> M521	<input type="checkbox"/> M522
<input type="checkbox"/> M523	<input type="checkbox"/> M524	<input type="checkbox"/> M525
<input type="checkbox"/> M526	<input type="checkbox"/> M527	<input type="checkbox"/> M528
<input type="checkbox"/> M529	<input type="checkbox"/> M530	<input type="checkbox"/> M531
<input type="checkbox"/> M532	<input type="checkbox"/> M533	<input type="checkbox"/> M534
<input type="checkbox"/> M535	<input type="checkbox"/> M536	<input type="checkbox"/> M537
<input type="checkbox"/> M538	<input type="checkbox"/> M539	<input type="checkbox"/> M540
<input type="checkbox"/> M541	<input type="checkbox"/> M542	<input type="checkbox"/> M543
<input type="checkbox"/> M544	<input type="checkbox"/> M545	<input type="checkbox"/> M546
<input type="checkbox"/> M547	<input type="checkbox"/> M548	<input type="checkbox"/> M549
<input type="checkbox"/> M550	<input type="checkbox"/> M551	<input type="checkbox"/> M552
<input type="checkbox"/> M553	<input type="checkbox"/> M554	<input type="checkbox"/> M555
<input type="checkbox"/> M556	<input type="checkbox"/> M557	<input type="checkbox"/> M558
<input type="checkbox"/> M559	<input type="checkbox"/> M560	<input type="checkbox"/> M561
<input type="checkbox"/> M562	<input type="checkbox"/> M563	<input type="checkbox"/> M564
<input type="checkbox"/> M565	<input type="checkbox"/> M566	<input type="checkbox"/> M567
<input type="checkbox"/> M568	<input type="checkbox"/> M569	<input type="checkbox"/> M570
<input type="checkbox"/> M571	<input type="checkbox"/> M572	<input type="checkbox"/> M573
<input type="checkbox"/> M574	<input type="checkbox"/> M575	<input type="checkbox"/> M576
<input type="checkbox"/> M577	<input type="checkbox"/> M578	<input type="checkbox"/> M579
<input type="checkbox"/> M580	<input type="checkbox"/> M581	<input type="checkbox"/> M582
<input type="checkbox"/> M583	<input type="checkbox"/> M584	<input type="checkbox"/> M585
<input type="checkbox"/> M586	<input type="checkbox"/> M587	<input type="checkbox"/> M588
<input type="checkbox"/> M589	<input type="checkbox"/> M590	<input type="checkbox"/> M591
<input type="checkbox"/> M592	<input type="checkbox"/> M593	<input type="checkbox"/> M594
<input type="checkbox"/> M595	<input type="checkbox"/> M596	<input type="checkbox"/> M597
<input type="checkbox"/> M598	<input type="checkbox"/> M5	

<input type="checkbox"/> A10	<input type="checkbox"/> C04	<input type="checkbox"/> D10	<input type="checkbox"/> J05	<input type="checkbox"/> N04	<input type="checkbox"/> V01
<input type="checkbox"/> A11	<input type="checkbox"/> C05	<input type="checkbox"/> D11	<input type="checkbox"/> J06	<input type="checkbox"/> N05	<input type="checkbox"/> V03
<input type="checkbox"/> A12	<input type="checkbox"/> C06	<input type="checkbox"/> G01	<input type="checkbox"/> J07	<input type="checkbox"/> N06	<input type="checkbox"/> V04
<input type="checkbox"/> A13	<input type="checkbox"/> C07	<input type="checkbox"/> G02	<input type="checkbox"/> L01	<input type="checkbox"/> N07	<input type="checkbox"/> V08
<input type="checkbox"/> A14	<input type="checkbox"/> C08	<input type="checkbox"/> G03	<input type="checkbox"/> L02	<input type="checkbox"/> P01	<input type="checkbox"/> V09
<input type="checkbox"/> A15	<input type="checkbox"/> C09	<input type="checkbox"/> G04	<input type="checkbox"/> L03	<input type="checkbox"/> P02	<input type="checkbox"/> V10
<input type="checkbox"/> A16	<input type="checkbox"/> C10		<input type="checkbox"/> L04	<input type="checkbox"/> P03	

9.4 ANEXO IV. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. DATOS RECOGIDOS TRAS FINALIZAR EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL, SEMANA 12 Y 24 POST-TRATAMIENTO.

DATOS POST FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO. SEMANA POST: _____

DATOS DEMOGRÁFICOS, ANTROPOMÉTRICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Peso (kg): _____

DATOS HISTOLÓGICOS

Grado de fibrosis hepática (FibroScan®) ____ kPa _ F0 – F1 (≤ 7,6 kPa) _ F2 (7,6 ≤ 9,5 kPa) _ F3 (9,5 ≤ 12 kPa) _ F4 (>12 kPa)		Cirrosis: _ Si _ No Child- Pugh: Desarrollo de carcinoma hepatocelular: _ Si _ No Necesidad de TOH durante el tratamiento antiviral: _ Si _ No Salida lista de espera TOH: _ Si _ No	
Complicaciones relacionadas con la hepatopatía: _ Si _____ _ No _____ _ varices esofágicas _____ _ hipertensión portal _____ _ ascitis _____ _ esteatosis _____ _ peritonitis _____ _ encefalopatía hepática _____ _ esplenomegalia _____ _ colestiasis _____ _ gastropatía por hipertensión portal _____ _ colangitis _____		Manifestaciones extrahepáticas: _ Si _____ _ No _____ _ púrpura trombocitopénica _____ _ síndrome antifosfolípido _____ _ fibrosis pulmonar idiopática _____ _ síndrome de Sjögren _____ _ liquen plano _____ _ porfiria cutánea tarda _____ _ crioglobulinemia mixta _____ _ linfoma no Hodgkin de células B _____ _ glomerulonefritis membranoproliferativa. _ otras _____	

DATOS DE LABORATORIO

Hemograma Leucocitos (células/mL): Hemoglobina (g/dL): Plaquetas (cél/mL):	Coagulación Tiempo de protrombina (s): INR:	Bioquímica Glucosa (mg/dL): Creatinina (mg/dL): Albúmina (g/dL): Colesterol total (mg/dL): AST (UI/L): ALT (UI/L): GGT (UI/L): FAL (UI/L): Bilirrubina total (mg/dL): Ferritina (mcg/L): Hierro (mcg/dL):
--	--	---

DATOS VIROLÓGICOS

RVS: _ Si _ No	No alcance de RVS Carga viral: Motivo: _ Reactivación _ Reinfeción _ Falta de eficacia _ Suspensión por efectos adversos _ Suspensión por decisión del paciente _ Coinfección, se elimina VHC de un genotipo (indicar genotipo eliminado): _____ Retratamiento: _ Si _ No
-----------------------	--

DATOS FARMACOTERAPÉUTICOS

Adherencia global (%): _____
Nº de intervenciones farmacéuticas realizadas: _____

9.5 ANEXO V. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS. INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS REALIZADAS.

INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS Semana de tratamiento: _____ Nº de intervención: _____

Intervención sobre cantidad de medicamento	<input type="checkbox"/> Modificar dosis <input type="checkbox"/> Modificar la dosificación. <input type="checkbox"/> Modificar la pauta de administración
Intervención sobre la estrategia farmacológica	<input type="checkbox"/> Añadir un medicamento <input type="checkbox"/> Retirar un medicamento <input type="checkbox"/> Sustituir un medicamento
Intervención sobre la educación al paciente	<input type="checkbox"/> Disminuir incumplimiento involuntario <input type="checkbox"/> Disminuir incumplimiento voluntario <input type="checkbox"/> Educar en medidas no farmacológicas
Descripción de la intervención farmacéutica realizada	
Impacto de las intervenciones farmacéuticas realizadas: <input type="checkbox"/> No intervención <input type="checkbox"/> Indicación <input type="checkbox"/> Posología <input type="checkbox"/> Vía de administración <input type="checkbox"/> Interacción <input type="checkbox"/> Efectos adversos <input type="checkbox"/> Otros Código de impacto: <input type="checkbox"/> efectividad: <input type="checkbox"/> toxicidad: Código de significación <input type="checkbox"/> apropiado: <input type="checkbox"/> significativo <input type="checkbox"/> muy significativo <input type="checkbox"/> extremadamente significativo <input type="checkbox"/> indiferente <input type="checkbox"/> inapropiado: <input type="checkbox"/> inapropiado <input type="checkbox"/> muy inapropiado <input type="checkbox"/> extremadamente inapropiado	
Aceptación Médico: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede Paciente: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede	

Effectiveness of direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus: predictive factors of response to the treatment

María E. Cárdbaga-García ^{a,b}, Encarnación Abad-Lecha^b and Miguel Á. Calleja-Hernández ^{a,c}

^aFaculty of Pharmacy, University of Granada, Campus Universitario de Cartuja, Granada, Spain; ^bHospital Pharmacy, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain; ^cHospital Pharmacy, Virgen Macarena University Hospital, Sevilla, Spain

ABSTRACT

Background/Aims. Despite the high efficacy and safety of direct-acting antivirals against hepatitis C virus shown in clinical trials, treatment failures continue to occur. Our aim was to establish the effectiveness of these drugs in routine clinical practice, as well as to determine factors that could influence the response to the treatment.

Materials/methods. Single-center, observational, retrospective study. Clinical, virological and pharmacotherapeutic variables were registered at baseline. Adverse drug reactions that occurred were recorded until week 24 of follow-up. Achievement of sustained virologic response was also recorded. Univariate and multivariate analysis were done to determine factors of response.

Results. A total of 333 treatment regimens corresponding to 330 different patients were evaluated. Sustained virologic response rate was 94.6% [95%CI: 91.6–96.6%]. 67.9% of the patients experienced adverse drug reactions (92.2% were grade 1). The univariate analysis identified a higher baseline of platelets, albumin and total cholesterol as predictive factors of sustained virologic response ($p < 0.05$). Presence of diabetes and complications related to liver disease (splenomegaly, portal hypertension, portal hypertensive gastropathy), body mass index ≥ 30 , greater liver fibrosis, receiving simeprevir and higher baseline levels of glucose, aspartate-aminotransferase, alanine-aminotransferase and alkaline-phosphatase, have been identified as predictive factors of non-response ($p < 0.05$). The multivariate analysis detected the following independent factors of non-response: body mass index ≥ 30 and presence of complications related to liver disease.

Conclusion. The effectiveness and safety of direct-acting antivirals against hepatitis C virus have been maintained in routine clinical practice. Further research on predictive factors of response is required in order to develop more reliable and reproducible predictive models.

ARTICLE HISTORY

Received 29 April 2021

Accepted 27 June 2021

KEYWORDS

hepatitis C virus; chronic hepatitis C; sustained virologic response; antiviral agents; predictive factors of response

1. Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is a worldwide problem. It is estimated that 115 million people have antibodies to HCV and that 75 million have chronic infection due to this virus, according to the latest data published by the World Health Organization [1,2].

The goal of antiviral therapy used on patients with chronic HCV (cHCV) is to cure the infection in order to prevent hepatic and extrahepatic complications related to the disease, improve the quality of life, and avoid the transmission of HCV[3]. The objective of the treatment is to achieve sustained virologic response (SVR): 12 to 24 weeks after finalizing antiviral therapy the RNA of the HCV should remain undetectable. 99% of the patients who achieve SVR cure the infection[3].

The initial treatment for cHCV consisted of the combination of alpha-interferon with ribavirin (RBV). SVR rates ranging between 23%–50% were achieved through this dual therapy. Following the marketing of boceprevir and telaprevir in 2011, the percentage of

SVR in genotype 1 patients increased to 61%–75% [4,5]. However, the revolution in the treatment of cHCV came about in 2014 with the marketing of the new generation direct-acting antiviral agents (DAAs) which target different HCV proteins: polymerase NS5B, NS3/4A serine protease, and the protein NS5A. The DAAs inhibitors of the polymerase NS5B are sofosbuvir (SOF) and dasabuvir (DSV). Daclatasvir (DCV), elbasvir, ledipasvir (LDV), ombitasvir (OMV), pibrentasvir, and velpatasvir are NS5A protein inhibitors. Glecaprevir, grazoprevir, paritaprevir (PTV), simeprevir (SMV), and voxilaprevir are inhibitors of the NS3/4A serine protease. The different combinations of these drugs make it possible to reach SVR rates that are higher than 90%, with few and mild associated adverse drug reactions (ADRs)[6].

The efficacy of regimens that incorporate new DAAs has been demonstrated in numerous clinical trials, with 'ideal' patients whose characteristics differ from patients using these drugs in routine clinical practice. That is why it is important to establish the

CONTACT María E. Cárdbaga-García  mariecg90@gmail.com  Hospital Pharmacy, Hospital Universitario del Tajo, Amazonas Central Avenue, Aranjuez, Madrid 28300, Spain

© 2021 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra (Suiza): WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2016. 18-19.
2. World Health Organization. Hepatitis C. Key Facts. Ginebra (Suiza); 2019 [Sede web, acceso en marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol 2016; 22(34): 7824-7840
4. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. [Sede web, acceso en marzo 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECCION_VHC_ESPANA2019.pdf
5. Diago Madrid M, Planas Vilà R. Manual de hepatitis C. Aspectos biológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª ed. Madrid: editorial Medica Panamericana; 2004. p.29-30.
6. Rodríguez de Santiago E, Martínez González J, Gea Rodríguez F, Albillos Martínez A. Actualización en el tratamiento de la hepatitis C. Medicine 2014; 11(69):4103-4111.
7. Physicians' Research Network. Hepatitis C Virus (HCV) 3D Model With Cut-Away. Nueva York: Physicians' Research Network; 2001 [Sede web, acceso en diciembre 2018]. Disponible en: http://www.prn.org/index.php/provider_resources/prn_art/hepatitis_c_virus_hcv_3_d_model_with_cut_away
8. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Hepatitis viral aguda. Harrison. Principios de Medicina Interna (Vol. II). 15ª ed. Madrid: editorial McGraw-Hill-Interamericana de España, 2002. p.2041-2045.
9. Sanjiv C, Pockros PJ. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. Filadelfia: UpToDate; 2018 [acceso en septiembre 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
10. Smith DB, Bukh H, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton J, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatology 2014; 59:318-327.

11. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol* 2015; 63:199-236.
12. Shaheen MA, Idrees M. Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease. *World J Hepatol* 2015; 7(3):616-627.
13. Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010; 24:1799-1812.
14. Fernández Rodríguez CM, Gutiérrez García ML. Impacto del tratamiento antiviral en la historia natural del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2014; 37(10):583-592.
15. Seef LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int* 2009; 29:89-99.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Pegasys® 135 mcg solución inyectable. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en octubre de 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Copegus® 200 mg. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en octubre de 2019]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65096/FT_65096.pdf
18. Thompson R. Emerging therapeutic options for the management of hepatitis C infection 2014; 20(23):7079-7088.
19. Kholi A, Shaffer A, Sherman A, Kottitil S. Treatment of Hepatitis C. A Systematic Review. *JAMA* 2014; 312(6):631-640.
20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015 [Sede web, acceso en octubre de 2019]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Victrelis® 800 mg. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en octubre de 2019]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf

22. Gaetano JN. Benefit–risk assessment of new and emerging treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. Drug Health Patient Saf 2014; 6:37-45.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Incivo® 325 mg. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2019 [Sede web, acceso en octubre de 2015]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sovaldi® 400 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113894001/FT_113894001.pdf
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Harvoni® 400/90 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114958001/FT_114958001.pdf
26. Dyson JK, Hutchinson J, Harrison L, Rotimi O, Tiniakos D, Foster GR, Aldersley MA, McPherson S. Liver toxicity associated with sofosbuvir, an NS5A inhibitor and ribavirin use. J Hepatol 2016; 64(1):234-8.
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardíaco asociado a la administración de Harvoni®, y la combinación de Sovaldi® más Daklinza®, con amiodarona. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2015/ni-muh_fv_06-antivirales-vhc-amiodarona/
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Olysio® 150 mg cápsulas duras. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114924002/FT_114924002.pdf
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Daklinza® 60 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114939004/FT_114939004.pdf
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Viekirax® 12,5/75/50 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=114982001>

31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Exviera® 250 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114983001/FT_114983001.pdf
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: Riesgo de descompensación e insuficiencia hepática tras la administración de Viekirax®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_13-insuficiencia-hepatica-viekirax.pdf
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Zepatier® 100/50 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161119001/FT_1161119001.html.pdf
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Maviret® 100/40 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171213001/FT_1171213001.html.pdf
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Epclusa® 100/400 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161116001/FT_1161116001.pdf
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vosevi® 400/100/100 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016 [Sede web, acceso en mayo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171223001/FT_1171223001.pdf
37. Bruno S, Stroffoline T, Bollani S, Benvegú L, Persico M, Ascione A, et al. Long term outcome of patients with HCV-related Child's class A cirrhosis treated with interferon alpha (IFN). The impact of sustained virologic response (SVR) on hepatocellular carcinoma (HCC) occurrence and mortality. Program and abstract of the 56th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases, San Francisco. Hepatology 2005; 42:229A-230A.

38. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 64(6):1224-1231.
39. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009; 49:729-738.
40. Morgan RT, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of Sustained Virological Responders with Histologically Advanced Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52(3):833-844.
41. Hill A, Saleem J, Heath KA, Simmons B. Effects of Sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with Hepatitis C infection. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Liver Meeting. Boston, November 7-11, 2014. Abstract 44.
42. Calvo MV, Alós M, Giráldez J, Inaraja MT, Navarro A, Nicolás J, en representación del Grupo de Trabajo Atención Farmacéutica de la SEFH. Bases de la Atención Farmacéutica en Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp* 2006; 30:120-123.
43. España. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE, 27 de julio de 2006, núm. 178, p. 28122- 28165.
44. Clopés A. Intervención farmacéutica. En: Gamundi Planas MC, coordinador. *Farmacia Hospitalaria – Tomo I. 3ª edición*. Madrid: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. 2002. p. 113-144.
45. Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*; 2016. p. 3-9.
46. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada. Seguimiento farmacoterapéutico: Método Dáder (3ª revisión: 2005). *Pharm Pract* 2006; 4(1): 44-53.
47. Farré R, Clopés A, Sala ML. Intervenciones farmacéuticas (parte I): metodología y evaluación. *Farm Hosp* 2000; 24(3): 136-144.
48. Ramón Albert A, Durán Sánchez E. Evaluación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hepatitis C: encuesta de adherencia y satisfacción. En: *Farmacia Hospitalaria y Desarrollo Sostenible. 54 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*. Zaragoza. 2009. Comunicación nº 456.
49. Gaspar A, Vieira C, Barradas V, Dimas F. CP-210 The added role of pharmaceutical intervention on hepatitis C virus direct antiviral agent treatment: a single centre observational prospective cohort analysis. *Eur J Hosp Pharm* 2017; 24:A94.

50. Brown CA, Biley JH, Lee J, Garrett PK, Rudman WJ. The pharmacist-physician relationship in the detection of ambulatory medication errors. *Am J Med Sci* 2006; 331(1):22-24.
51. Libro Blanco de la Hepatitis C en la Comunidad de Madrid 2016-2019. Consejería de Sanidad. Dirección General de Coordinación de Atención al Ciudadano y Humanización de la Asistencia Sanitaria; 2017. [Sede web, acceso en diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017974.pdf>
52. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp* 2002; 26:77-89.
53. Moss JM, Bryan WE, Wilkerson LM, Jackson GL, Owenby RK, Van Houtven C, Stevens MB, et al. Impact of Clinical Pharmacy Specialist on the Design and Implementation of a Quality Improvement Initiative to Decrease Inappropriate Medications in a Veterans Affairs Emergency Department. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22(1):74-80.
54. Basheti IA, Al-Qudah RA, Obeidat N, Bulatova NR. Home medication management review in outpatients with chronic diseases in Jordan: a randomized control trial. *Int J Clin Pharm* 2016; 38(2):404-413.
55. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6(2):e010003.
56. Díaz Gómez E, Lázaro López A, Horta Hernández A. Análisis de las intervenciones farmacéuticas realizadas en el área de pacientes externos. *Farm Hosp* 2013; 37(4):295-299.
57. Martin MT, Faber DM. Patient satisfaction with the clinical pharmacist and prescribers during hepatitis C virus management. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41(6):645-649.
58. Yvette C, Terrier BS. The Pharmacist's Role in Identifying, Treating, and Preventing Chronic Hepatitis C. *US Pharm* 2019; 44(11):3-10.
59. Chamorro de Vega E, Rodríguez González CG, Giménez Manzorro A, Herranz A, Sanjurjo M. Hepatitis C virus infection and the role of a pharmaceutical care program. *Am J Health Syst Pharm* 2020; 77(6):479-786.
60. Smith JP. Treatment options for patients with hepatitis C: role of pharmacists in optimizing treatment response and managing adverse events. *Pharmacotherapy*. 2008; 28(9):1151-1161.
61. Yamamoto, H, Ikesue, H, Ikemura M, Miura R, Fujita K, Chung H, et al. Evaluation of pharmaceutical intervention in direct-acting antiviral agents for hepatitis C virus infected patients in an ambulatory setting: a retrospective analysis. *J Pharm Health Care Sci* 2018; 4:17.

62. Brand M, Hallas J, Graabaek T, Pottegard A. Description of a practice model for pharmacist medication review in a general practice setting. *Pharm Pract* 2014; 12(3):420-427.
63. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Toxicity Criteria for Adverse Events v.4.03 (CTCAE). 2010 [Sede web, acceso mayo 2016]. Disponible en:
https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
64. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 Supl. 1):S3-20.
65. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepco C, et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1061-1069.
66. Weiss JJ, Brau N, Stivala A, Swan T, Fishbein D. Adherence to medication for chronic hepatitis C – building on the model of human immunodeficiency virus antiretroviral adherence research. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(1):14-27.
67. Weiss JJ, Alcom MC, Rabkin J, Dieteric DT. Letters to the editor. The critical role of medication adherence in the success of boceprevir and telaprevir in clinical practice. *J Hepatol* 2012; 58:503-510.
68. Lo Re V, Amorosa VK, Localio AR, O'Flynn R, Teal V, Dorey-Stein Z, et al. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis* 2009; 48:186-193.
69. Lieveld FI, Van Vlerken LG, Siersema PD, Van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Ann Hepatol* 2013; 12:380-391.
70. Nogues Solan X, Solri Redo ML, Villar García J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Interna* 2007; 24(3):138-141.
71. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE, 6 de diciembre de 2018, núm. 294.
72. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al: The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Eng J Med* 1999; 341:556–562.
73. Juanbeltz R, Zozaya JM, Reparaz J, Castilla J, Sarobe MT, Úriz Otano JI, Ruiz de Alda MG SMR. Efectividad de los antivirales de acción directa de segunda generación en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *An Sist Sanit Navar* 2017; 40(1):57-66.
74. Dultz G, Müller T, Petersen J, Mauss S, Zimmermann T, Muche M, et al. Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Combination Therapies for Treatment of Hepatitis C Virus

- in Elderly Patients: Results from the German Hepatitis C Registry. *Drugs Aging* 2018; 35(9):843–857.
75. Tsao YC, Chen JY, Yeh WC, Peng YS, Li WC. Association between visceral obesity and hepatitis C infection stratified by gender: a cross-sectional study in Taiwan. *BMJ Open* 2017; 12;7(11):e017117.
 76. Chen W, Wong T, Tomlinson G, Krahn M, Heathcote EJ. Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic. *J Hepatol* 2008; 49(5):711-717.
 77. World Health Organization. Obesity and overweight. Key Facts. Ginebra (Suiza); 2020 [Sede web, acceso en marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 78. Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, Guo L, Jacob S, Regenstein FG, Zimmerman R, Everhart JE, Wasserfall C, Maclaren NK, Perrillo RP: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29:328–333.
 79. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A: Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:355–359.
 80. Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, Minello A, Verges B, Guiguet M, Brun JM, Hillon P: Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 35:279– 283.
 81. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrick J, O’Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ: Further evidence for an association between noninsulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 30:1059–1063
 82. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Glucose Abnormalities in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Epidemiology and pathogenesis. Diabetes Care* 2006; 29(5): 1140-1149.
 83. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Sáez Zafra M. Comorbilidad, medicación concomitante, uso de recursos y costes sanitarios asociados a los pacientes portadores del virus de la hepatitis C crónica en España. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28(7):385-387.
 84. Liu CH, Yu ML, Peng CY, Hsieh TY, Huang YH, Su WW, Cheng PN, Lin CL, Lo CC, Chen CY, Chen JJ, Ma Q, Brooks-Rooney C, Kao JH. Comorbidities, concomitant medications and potential drug- drug interactions with interferon-free direct-acting antiviral agents in hepatitis C patients in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 00:1–11.
 85. Hudson B, Walker AJ, Irving WL. Comorbidities and medications of patients with chronic hepatitis C und specialist care in the UK. *J Med Virol* 2017; 89(12): 2158 – 2164.

86. Flores Chávez A, Carrión JA, Fornis X, Ramos Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Rev Esp Sanid Penit* 2017;19(3):87-97.
87. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice guideline: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5):1208-1236.
88. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126:1005–1014.
89. El-Serag H, Christie I, Puenpatom A, Castillo D, Kanwal F, Kramer J. Incidence and prevalence of extrahepatic manifestations of HCV. *J Hepatol* 2018; 68(1):S310-311.
90. Bruguera M, Fornis X. Hepatitis C en España. *Med Clin* 2006; 127(3):113–117.
91. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Guías AEEH/SEIMC para el manejo de la Hepatitis C. 2016 [Sede web, acceso en marzo 2020]. Disponible en:
https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2016-Manejo_HepatitisC.pdf
92. Campos Fernández de Sevilla MÁ, Gallego Úbeda M, Heredia Benito M, García-Cabrera E, Monje García B, Tovar Pozo M, Delgado Téllez de Cepeda L, Iglesias-Peinado I. Implementation of a pharmaceutical care program for patients with hepatitis C treated with new direct-action antivirals. *Int J Clin Pharm* 2019; 41(2):488-495.
93. 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; 384:403–413.
94. 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; 384:414–426.
95. 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 VHC genotype 4. *J Hepatol* 2015; 62:1047–1055.
96. 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; 368:1878–1887.
97. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus

- genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. *Gastroenterology* 2015; 149(6):1462-1470.
98. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368(20):1867-1877.
 99. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370(21):1993-2001.
 100. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370(20):1889-1898.
 101. Afdhal N, Reddy R, Nelson D, Lawitz E, Gordon S, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med* 2014; 370:1483-1493.
 102. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. ION-3 Investigators. Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370(20):1879-1888.
 103. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology* 2015; 62(1):79-86.
 104. Afdhal N, Bacon B, Dieterich D, Flamm S, Kowdley K, Lee S, Younossi Z, et al. Failure with All-oral DAA Regimens: Real-world experience from the TRIO Network. *Hepatology* 2015; 62(Supl. 1):1390A.
 105. Buggisch P, Vermehren J, Mauss S, Günther R, Schott E, Pathil A et al. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir 8 weeks chronic hepatitis C treatment. *J Hepatol* 2018; 68(4): 663-671.
 106. Wyles DL, Pockros PJ, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 HCV previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology* 2015; 61(6):1793-1797.
 107. Kohli A, Kapoor R, Sims Z, Nelson A, Sidharthan S, Lam B, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotype 4: a proof-of-concept, single-centre, open-label phase 2a cohort study. *Lancet*. 2015; 15(9):1049-1054.
 108. Abergel A, Metivier S, Samuel D, Jiang D, Kersey K, Pang PS, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir for 12 weeks in patients with hepatitis C genotype 4 infection. *Hepatology* 2016; 64(4):1049-1056.

109. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner W J, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; 373:705-713.
110. Esmat GE, Shiha G, Abergel A, Asselah T, Kohli A, Kottlil S, et al. Integrated Analysis of SOF+RBV or LDV/SOF for the treatment of genotype 4 chronic HCV infection. *J Hepatol* 2016; 64(Supl. 2): S133-S942.
111. 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-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384(9956):1756-1765.
112. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, Bernstein D, Etkorn K, Rojter S, et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1- Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. *Hepatology* 2016; 64(2):370-380.
113. Buti M, Calleja JL, Lens S, Diago M, Ortega E, Crespo J et al. Simeprevir in combination with sofosbuvir in treatment-naïve and -experienced patients with hepatitis C virus genotype 4 infection: a Phase III, open-label, single-arm study (PLUTO). *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45(3):468-475.
114. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. AI444040 Study Group. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370(3):211-221.
115. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Ledinghen V, Zoulim F, Dorival-Mouly C, et al. Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol* 2017; 66(1):39-47.
116. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N et al. All-Oral 12-Week Combination Treatment with Daclatasvir plus Sofosbuvir in Patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 Phase III Study. *Hepatology* 2015; 61(4):1127-1135.
117. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology* 2016; 63(5):1430-1441.
118. Hezode C, Abergel A, Chas J, Conti F, Cotte L, Tateo M, et al. Sustained Virologic Response to Daclatasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, Among Patients in the French Daclatasvir ATU programme Infected With HCV Genotypes 4, 5 and 6. *J Hepatol* 2016; 64 (Supl. 2):S755.

119. 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(17):1594-1603.
120. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. Y, PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370(21):1983-1992.
121. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-1982.
122. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370(17):1604-1614.
123. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koxsal I, Ferenci P, Maieron A, Müllhaupt B, Horsmans Y, Weiland O, Reesink HW, Rodrigues L Jr, Hu YB, Podsadecki T, Bernstein B. 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(2):359-365.
124. Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Fernández I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol* 2017; 66(6):1138-1148.
125. Hézode 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(9986):2502-2509.
126. Asselah T, Hézode C, Qaqish RB, ElKhashab M, Hassanein T, Papatheodoridis G et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(1):25-35.
127. Waked I, Shiha G, Qaqish RB, Esmat G, Yosry A, Hassany M, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection in Egyptian patients with or without compensated cirrhosis (AGATE-II): a multicentre, phase 3, partly randomised open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(1):36-44.

128. Alam I, Brown K, Donovan C, Forlenza J, Lauwers K, Mah`moud M et al. Real-World Effectiveness of Simeprevir-containing Regimens Among Patients With Chronic Hepatitis C Virus: The SONET Study. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(1):258.
129. Jensen DM, O'Leary J, Pockros P, Sherman K, Kwo P, Mailliard M et al. Safety and efficacy of Sofosbuvir -containing regimens for hepatitis C: Real-World experience in a diverse, longitudinal observational cohort. 65th Annual Meeting of the AASLD, November 7-11, 2014; abstract 45.
130. Spearman W, Dusheiko GM, Helaard Margaret, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet* 2019; 394(10207):1454-1466.
131. Müke MM, Backus L, Mücke VT, Coppola N, Preda CM, Yeh ML, et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(3):172-180.
132. de Ávila Machado MA, de Moura CS, Klein M, Winthrop K, Carleton B, Abrahamowicz M, et al. Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C: Predictors of Early Discontinuation in the Real World. *J Manag Care Spec Pharm* 2019; 25(6):697-704.
133. Flisiak R, Janczewska E, Wawrzynowicz-Syczewska M, Jaroszewicz J, Zarębska-Michaluk D, Nazzal K, et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in hepatitis C: AMBER study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44(9):946–956.
134. Fox DS, McGinnis JJ, Tonnu-Mihara IQ, McCombs JS. Comparative treatment effectiveness of direct acting antiviral regimens for hepatitis C: Data from the Veterans administration. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(6):1136–1142.
135. Baden R, Rockstroh JK, Buti M. Natural history and management of hepatitis C: Does sex play a role? *J Infect Dis* 2014; 209(Supl. 3):81–85.
136. Mücke MM, Herrmann E, Mücke VT, Graf C, Zeuzem S, Vermehren J. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis C in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2019; 39(9):1652-1660.
137. Sherigar JM, Gayam V, Khan A, Mukhtar O, Arefiev Y, Khalid M, et al. Clinical efficacy and tolerability of direct-acting antivirals in elderly patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2017; 29(7):767-776.
138. Pariente A, Arpurt JP, Remy AJ, Rosa-Hézode I, Causse X, Heluwaert F, et al. Effects of age on treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals. *Ann Hepatol* 2019; 18(1):193-202.
139. Servicio Madrileño de Salud. Comunidad de Madrid. Datos de utilización de medicamentos antivirales para el tratamiento de la hepatitis C. Actualización noviembre

2019. 2019 [Sede web, acceso en abril 2020]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/servicios/salud/datos-medicamentos-hepatitis-c>

140. Campos Fernández de Sevilla MA, Gallego Úbeda M, Tovar Pozo M, García Cabrera E, Monje García B, Tutau Gómez F, et al. Measure of adherence to direct-acting antivirals as a predictor of the effectiveness of hepatitis C treatment. *Int J Clin Pharm* 2019; 41(6):1545-1554.
141. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. *J Hepatol* 2015; 63(6):1511-1522.
142. Poordad F, Bennett M, Sepe TE, Cohen E, Reindollar RW, Everson G, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir, and sofosbuvir treatment of patients with HCV genotype-infection who failed a prior course of DAA therapy: the quartz-I study. *J Hepatol* 2016; 64(Suppl 2):S767.
143. Medeiros T, Salviato CM, do Rosário NF, Saraiva GDN, Esberard EBC, Almeida JR, et al. Adverse effects of direct acting antiviral-based regimens in chronic hepatitis C patients: a Brazilian experience. *Int J Clin Pharm* 2017; 39(6):1304–1311.
144. Doyle MA, Galanakis C, Mulvihill E, Crawley A, Cooper CL. Hepatitis C Direct Acting Antivirals and Ribavirin Modify Lipid but not Glucose Parameters. *Cells* 2019; 8(3). 252-264.
145. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D et al. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients. *Hepatology* 2015;61(3):790-801.
146. Jain A, Kalra BS, Srivastava S, Chawla S. Effect of sofosbuvir and daclatasvir on lipid profile, glycemic control and quality of life index in chronic hepatitis C, genotype 3 patients. *Indian J Gastroenterol* 2019;38(1):39-43.
147. Cheng PN, Chiu YC, Chien SC, Chiu HC. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin for genotype 2 chronic hepatitis C in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2019; 118:907-913.
148. Werner CR, Schwarz JM, Egetemeyr DP, Beck R, Malek NP, Lauer UM, et al. Second-generation direct-acting-antiviral hepatitis C virus treatment: Efficacy, safety, and predictors of SVR12. *World J Gastroenterol* 2016; 22(35):8050–8059.
149. Zeng QL, Li ZQ, Liang HX, Xu GH, Li CX, Zhang DW, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in the era of DAAs: too alarming? *J Hepatol* 2016; 65(5):1068–1069.

150. Zavaglia C, Okolicsanyi S, Cesarini L, Mazzarelli C, Pontecorvi V, Ciaccio A, et al. Is the risk of neoplastic recurrence increased after prescribing direct-acting antivirals for HCV patients whose HCC was previously cured? *J Hepatol* 2017; 66(1):236–237.
151. Tsai PC, Huang CF, Yu ML. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: issue of the interval between HCC treatment and antiviral therapy. *J Hepatol* 2017; 66(2):464.
152. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy, Stauver R, et al. Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment. *J Hepatol* 2016; 65(4):856–858 .
153. Reig M, Boix L, Mariño Z, Torres F, Forns X, Bruix J. Liver cancer emergence associated with antiviral treatment: an immune surveillance failure? *Semin Liver Dis* 2017; 37(2):109-118.
154. Carrat F, Fontaine H, Drival C, Simony M, Diallo A, Hézode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393(10179):1453-1464.
155. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol* 2016; 65(4):734–40.
156. Cabibbo G, Petta S, Barbàra M, Missale G, Virdone R, Carturelli E, et al. A metaanalysis of single HCV-untreated arm of studies evaluating outcomes after curative treatments of HCV-related hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017; 37(8):1157-1166.
157. Colussi G, Donnini D, Brizzi RF, Maier S, Valenti C, Catena C, et al. Sustained virologic response to direct-acting antiviral agents predicts better outcomes in hepatitis C virus-infected patients: A retrospective study. *World J Gastroenterol* 2019; 25(40): 6094-6106.
158. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y, Ilter T, et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci* 2007; 52(6):1535–1539.
159. Olariu M, Olariu C, Olteanu D. Thrombocytopenia in chronic hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19(4):381-385.
160. Hsu WF, Lai HC, Su WP, Lin CH, Chuang PH, Chen SH, et al. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC Gastroenterol* 2019; 19(1):63.

161. Deterding K, Höner Zu Siederdisen C, Port K, Solbach P, Sollik L, Kirschner J, et al. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(7):889-901.
162. Vargas JI, Arab JP, Monroy H, Labbé P, Sarmiento P, Fuster F et al. Nuevas terapias orales de acción directa para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC). *Rev Med Chile* 2017;145:1235-1242.
163. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, Goto T, et al. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(7):1012-1022.
164. Elsharkawy A, Eletreby R, Fouad R, Soliman Z, Abdallah M, Negm M, et al. Impact of different sofosbuvir based treatment regimens on the biochemical profile of chronic hepatitis C genotype 4 patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(8):773–778.
165. Essa M, Sabry A, Abdelsameea E, Tharwa ES, Salama M. Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019;31(1):53-58.
166. Li Y, Wang X, Yu G, Sun H, Lv J, Chi X, et al. The association of hepatitis c virus infection status with serum glucose levels. *BMC Gastroenterol* 2019;19(1):86
167. Dai CY, Chuang WL, Ho CK, Hsieh MY, Huang JF, Lee LP, et al. Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: A community-based study. *J Hepatol* 2008; 49:9–16.
168. Siagris D, Christofidou M, Theocharis GJ, Pagoni N, Papadimitriou C, Lekkou A, et al. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: Histological and virological correlations. *J Viral Hepat* 2006; 13:56–61.
169. Gitto S, Cicero AFG, Loggi E, Giovannini M, Conti F, Grandini E, et al. Worsening of Serum Lipid Profile after Direct Acting Antiviral Treatment. *Ann Hepatol* 2018; 17(1):64-75.
170. Polo ML, Laufer N. Extrahepatic manifestations of HCV: the role of direct acting antivirals. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(8):737-746.
171. Mohanty A, Salameh S, Butt AA. Impact of Direct Acting Antiviral Agent Therapy upon Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2019; 16(5):389-394.
172. Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 6:699-709.

173. Hosogaya S, Ozak Y, Enomoto N, Akhane Y. Analysis of prognostic factors in therapeutic responses to interferon in patients with chronic hepatitis C. *Transl Res* 2006; 148:79-86.
174. Shousa HI, Saad Y, Doa'á AS, Dabes H, ALserafy M, ElShazly Y, Said M. Simple predictors of nonresponse to direct acting antivirals in chronic hepatitis C patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 32(8):1017-1022.
175. Aziz H, Aziz M, Lateef M. Analysis of Host and Viral-Related Factors Associated to Direct Acting Antiviral Response in Hepatitis C Virus Patients. *Viral Immunol* 2018; 31(3):256-263
176. De Pace V, Morelli MC, Ravaioli M, Maggi F, Galli S, Vero V, et al. Efficacy, Safety and Predictors of Direct-acting antivirals in Hepatitis C Virus Patients with Heterogeneous Liver Diseases. *New Microbiol* 2019; 42(4):189-196.
177. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639-644.
178. Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, et al. Suitable treatment period in patients with virological response during combination therapy of peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Intern Med* 2008; 47:1301-1307.
179. Romero Gómez M, Fernández Rodríguez 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; 48:721-727.
180. Pol S, Parlati L. Treatment of hepatitis C: the use of the new pangenotypic direct-acting antivirals in "special populations". *Liver Int* 2018; 38(1):28-33.
181. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and lowdensity lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007; 46:403-410.
182. Del Valle J, Mira JA, de los Santos I, López-Cortés LF, Merino D, Rivero A et al. Baseline serum low-density lipoprotein cholesterol levels predict response to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2008; 22:923-930.
183. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982.
184. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343:1666-1672.

185. He S, Lockart I, Alavi M, Danta M, Hajarizadeh B, Dore GJ. Systematic review with meta-analysis: effectiveness of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C in patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51(1):34-52.
186. Fried MW, Jensen DM, Rodriguez-Torres M, Nyberg LM, Di Bisceglie AM, Morgan TR, et al. Improved outcomes in patients with hepatitis C with difficult-to-treat characteristics: Randomized study of higher doses of peginterferon alpha-2a and ribavirin. *Hepatology* 2008; 48:1033-1043.
187. Jiménez Macías FM, Cabanillas Casafranca M, Maraver Zamora M, Romero Herrera G, García García F et al. Experiencia en práctica clínica real con los nuevos antivirales de acción directa en hepatitis crónica C. *Med Clin* 2017; 9:375-387.
188. Ouzan D, Larrey D, Guyader D, Remy AJ, Riachi G, Heluwaert F, et al. Evolution of Hepatitis C Virus Treatment During the Era of Sofosbuvir-Based Therapies: A Real-World Experience in France. *Dig Dis Sci* 2020; 66(3):881-898.
189. Petersen T, Townsed K, Gordon LA, Aidhrathan s, Silk R, Nelson A, et al. High adherence to all-oral directly acting antiviral HCV therapy among an inner-city patient population in a phase 2a study. *Hepatol Int* 2016; 10(2):310-319.

