

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Impacto de un programa de atención farmacéutica
especializada al paciente con infección por el virus de la
hepatitis C en tratamiento con antivirales de acción directa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Esther Chamorro de Vega

Directores

**Irene Iglesias Peinado
Álvaro Giménez Manzorro
Vicente Escudero Vilaplana**

Madrid 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

IMPACTO DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN
FARMACÉUTICA ESPECIALIZADA AL PACIENTE CON
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN
TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Esther Chamorro de Vega

DIRECTORES

Irene Iglesias Peinado

Álvaro Giménez Manzorro

Vicente Escudero Vilaplana

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



IMPACTO DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN
FARMACÉUTICA ESPECIALIZADA AL PACIENTE CON
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN
TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

ESTHER CHAMORRO DE VEGA

Madrid, 2018



**IMPACTO DE UN PROGRAMA DE ATENCIÓN
FARMACÉUTICA ESPECIALIZADA AL PACIENTE CON
INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN
TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA**

Memoria presentada por

Esther Chamorro de Vega

Para la obtención del grado de Doctor en Farmacia

VºBº

Directores:

Irene Iglesias Peinado

Álvaro Giménez Manzorro

Vicente Escudero Vilaplana

Madrid, 2018

Esther Chamorro de Vega

Aspirante al Grado de Doctor



Dra. Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

Dr. Álvaro Giménez Manzorro, farmacéutico adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dr. Vicente Escudero Vilaplana, farmacéutico adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

CERTIFICAN

Que el presente Trabajo titulado: **“Impacto de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada al paciente con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con antivirales de acción directa”**, llevado a cabo por **Dña. Esther Chamorro de Vega**, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Creemos que el mencionado Trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un Tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y que para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Madrid a 29 de mayo de 2018.

Irene Iglesias Peinado

Álvaro Giménez Manzorro

Vicente Escudero Vilaplana

Si quieres llegar rápido camina solo; si quieres llegar lejos ve acompañado.

-proverbio africano-

A mis padres y hermana

AGRADECIMIENTOS

Por fin ha llegado el momento... la consecución de este proyecto, que supone un paso muy importante en mi vida profesional, no habría sido posible sin la ayuda de muchas personas, a las que me gustaría agradecer su apoyo a lo largo de todo este tiempo.

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Dra. María Sanjurjo, a la que admiro profundamente, que me haya brindado la magnífica oportunidad de trabajar en su equipo, lo que me ha permitido desarrollar este proyecto. Es todo un lujo poder trabajar a su lado.

A la Dra. Ana Herranz, por su visión innovadora con este proyecto, su capacidad de mejorar todo lo que pasa por sus manos, y por apostar por mí desde el primer momento.

Así mismo, quiero dar mi más sincero agradecimiento a mis directores. Al Dr. Álvaro Giménez, por su gran calidad humana y profesional, por su eterna paciencia y dedicación, siempre con cariño y buen humor, y por enseñarme que “las cosas bien hechas bien parecen”. Al Dr. Vicente Escudero, por su cálida acogida, por sus constantes consejos y su enorme ayuda durante todos estos años. A la Dra. Irene Iglesias, por su compromiso con este proyecto y por hacer fácil lo que en primera instancia vemos difícil.

Quisiera dar las gracias a mi compañera y amiga la Dra. Carmen Rodríguez, por el día a día, por su ayuda constante e incondicional y por su espíritu incansable de trabajo bien hecho. Gracias de todo corazón.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, y especialmente a los miembros del equipo GRUviC. Este proyecto no se habría podido llevar a cabo sin su trabajo y esfuerzo durante todos estos años.

No quisiera olvidarme de todas las personas que, aunque fuera del ámbito científico, han estado siempre a mi lado y me han ayudado a crecer como persona. Quiero dar las gracias a mi madre, porque todo lo que soy es gracias a ella, y por su cariño, ayuda y apoyo incondicional. A mi padre, por transmitirme su pasión por aprender. Y a mi hermana, por ser como es, y quererme como soy. Por todo lo que aprendo de ella y por estar a mi lado para seguir creciendo juntas. Gracias Sandra.

Y por supuesto quisiera dar las gracias a todos mis amigos, por su cariño, comprensión y sus palabras de ánimo durante todo este tiempo. A Muriel, Silvia y Raquel, por la verdadera amistad que no entiende de tiempo, de distancia, ni situación. A Almu y a Jessi, por el cariño que perdura tras la difícil etapa de la adolescencia. A Pilar, por su amistad incondicional y por su capacidad de transformar los problemas en soluciones. Simplemente, gracias. A mis farmas, Clara y Teresa, por estar siempre “presentes en la distancia” y por los reencuentros en los que parece que no ha pasado el tiempo. A Mar, por sus constantes palabras de ánimo y por abrirme las puertas de mi segundo barrio. A Belén, por su profunda amistad, su cariño y por todas las aventuras vividas. Gracias por estar siempre ahí y creer en mí. A María Rivero, por su magia y por su sincera amistad.

Por su constante apoyo y comprensión. Dos personas tan diferentes nunca se entendieron mejor. A María Usero, por su complicidad y por ayudarme a transformar la residencia en una aventura. A mis amigos de Sevilla (Jesús, Carlos, Cristina, Ángel, Ángela, Kiko, Juan-Fran y Fran) por las risas imparables, por todos los momentos vividos y porque a pesar de las distancias sigamos viviéndolos. A Nere, por ser ese pequeño gran descubrimiento que ha aportado tanto a mi vida. Gracias por ser única y especial. A Ana, por su alegría y su continua predisposición para todo. Y a Bea, por su dulce generosidad y sus “risas”. Es difícil encontrar buenos amigos, e imposible olvidarlos.

En definitiva, gracias a todos los que han aportado su granito de arena para que haya podido llegar hasta aquí.

A todos, mil gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

A. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	17
B. ÍNDICE DE FIGURAS.....	18
C. ÍNDICE DE TABLAS.....	19
D. ÍNDICE DE ANEXOS.....	20
E. SUMMARY.....	21
1. INTRODUCCIÓN.....	33
1.1. HEPATITIS C.....	35
1.1.1. Historia natural de la enfermedad.....	35
1.1.2. Mecanismos de transmisión.....	35
1.1.3. Sintomatología.....	36
1.1.4. Diagnóstico.....	36
1.1.5. Prevalencia e incidencia de la enfermedad.....	37
1.1.6. Enfermedad de declaración obligatoria.....	38
1.2. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.....	38
1.2.1. Objetivos terapéuticos.....	38
1.2.2. Evolución del tratamiento.....	39
1.2.3. Recomendaciones para el inicio del tratamiento.....	45
1.2.4. Selección del tratamiento antiviral.....	45
1.2.5. Estrategias de optimización del tratamiento.....	50
1.3. ABORDAJE SANITARIO DE LA HEPATITIS C.....	51
1.3.1. Continuidad asistencial de los pacientes.....	53
1.3.2. Papel del farmacéutico.....	55
1.4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON HEPATITIS C.....	56
1.4.1. Atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico.....	56
1.4.2. Dispensación a pacientes externos.....	57
1.4.3. Cambio en el modelo de atención farmacéutica al paciente externo.....	57
1.4.4. El Hospital General Universitario Gregorio Marañón.....	60
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	67
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	69
2.2. OBJETIVOS.....	70
2.2.1. Objetivo general.....	70
2.2.2. Objetivos específicos.....	70
3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS.....	73
3.1. Mejora de la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C tratados con antivirales de acción directa: proyecto GRUviC.....	76

3.2. Doce semanas de ombitasvir/paritaprevir/r y dasabuvir sin ribavirina es un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con hepatitis C genotipo 1b y cirrosis compensada: resultados de una cohorte en práctica real.	89
4. DISCUSIÓN	101
4.1. MODELO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC EN TRATAMIENTO CON AAD	103
4.1.1. Necesidad de un cambio en el modelo de atención farmacéutica en los pacientes con VHC	103
4.1.2. Diseño del modelo	104
4.1.3. Otros modelos de atención farmacéutica	106
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	108
4.3. IMPACTO DEL PROGRAMA EN LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	109
4.3.1. Detección, manejo y seguimiento de interacciones farmacológicas	111
4.3.2. Prevención, detección, manejo, seguimiento y notificación de eventos adversos.....	116
4.3.3. Adherencia al tratamiento.....	116
4.3.4. Información al paciente	119
4.4. IMPACTO DEL PROGRAMA EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS.....	120
4.4.1. Resultados de efectividad	121
4.4.2. Resultados de seguridad	143
4.5. NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO: SIMPLIFICACIÓN	147
4.5.1. Utilización de regímenes sin ribavirina durante 12 semanas en pacientes cirróticos	148
4.5.2. Otras estrategias de simplificación.....	149
4.6. IMPACTO DEL PROGRAMA EN LA EFICIENCIA.....	152
4.7. IMPACTO DEL PROGRAMA EN LA SATISFACCIÓN	154
4.8. ESTRATEGIAS INTERNACIONALES PARA LA ERRADICACIÓN DEL VHC.....	156
4.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	158
5. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS	159
6. ANEXOS.....	165
7. BIBLIOGRAFÍA.....	177

A. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAD: antivirales de acción directa

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

FG: filtrado glomerular

MELD: Model for End-stage Liver Disease

ml/min/1,73m²: mililitros/minuto/1,73metros²

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEAHC: Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en la Comunidad de Madrid

Peg-INF: interferón pegilado

RVS: respuesta viral sostenida

RVS12: respuesta viral sostenida tras 12 semanas desde la finalización del tratamiento

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SERMAS: Servicio Madrileño de Salud

UI/mL: unidades internacionales/mililitros

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

B. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Historia natural de la hepatitis C.....	35
Figura 2. Ciclo replicativo del virus de la hepatitis C.....	41
Figura 3. Fecha de aparición en el mercado de los distintos antivirales de acción directa para la infección por el virus de la hepatitis C.....	44
Figura 4. Ruta asistencial del paciente con infección por el virus de la hepatitis C.....	54
Figura 5. Niveles de atención farmacéutica al paciente externo definidos en el modelo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.	64

C. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Regímenes de tratamiento autorizados en los distintos genotipos.	47
Tabla 2. Regímenes antivirales recomendados para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC sin cirrosis.....	48
Tabla 3. Regímenes antivirales recomendados para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC con cirrosis compensada.	49
Tabla 4. Regímenes antivirales recomendados para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC con cirrosis descompensada o trasplante hepático.	50
Tabla 5. Cartera de Servicios del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón	61

D. ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Objetivos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y factores clave de éxito.	167
Anexo 2. Ejemplo de hoja de información entregada a los pacientes durante las consultas de atención farmacéutica.	168
Anexo 3. Modelo de entrevista clínica estructurada para su documentación en la historia clínica del paciente.	169
Anexo 4. Base de datos.	171
Anexo 5. Encuesta de satisfacción para los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con antivirales de acción directa.	172

E. SUMMARY

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema sociosanitario de gran relevancia. Constituye la principal causa de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, y de mortalidad asociada a enfermedad hepática crónica a nivel mundial. Las estimaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud, con datos de 2015, indican que el 1% de la población mundial presentaba infección crónica por el VHC y que la mortalidad anual por enfermedades hepáticas relacionadas con la infección alcanzaba a 399.000 personas. En aquel momento, únicamente el 20% de los casos de infección por el VHC estaba diagnosticado, y sólo el 7,4% de los pacientes diagnosticados habían sido tratados.

La aparición de los antivirales de acción directa (AAD) para el VHC ha supuesto una revolución y un cambio de paradigma en el tratamiento en los pacientes con esta infección. Según los ensayos clínicos, distintas combinaciones de estos fármacos permiten obtener porcentajes de respuesta viral sostenida (RVS) superiores al 90% en la mayoría de los casos. Además, los AAD son bien tolerados y permiten la administración de regímenes más cortos que los basados en interferón, también a las poblaciones de pacientes cuya situación clínica es más grave.

Por todo ello, la mejora en el pronóstico de los pacientes ha sido de tal magnitud que se ha generado una demanda de atención urgente a este colectivo, en muchas ocasiones sin que haya dado tiempo a disponer de evidencia científica sólida que avale el uso de estos nuevos fármacos. Este hecho cobra especial importancia en la población de pacientes cirróticos, menos representada en los ensayos clínicos y en la que los porcentajes de efectividad de los regímenes antivirales son en general inferiores a los de los no cirróticos.

Además, la elevada complejidad y heterogeneidad de los pacientes con hepatitis C, el perfil de seguridad de los AAD limitado por sus interacciones farmacológicas y el elevado impacto asistencial y económico que suponen, hacen necesario proporcionar resultados en salud de los AAD en condiciones de práctica real.

En marzo de 2015, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicó el *Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C del Sistema Nacional de Salud*, en el que se indicaba que todos los pacientes con infección por el VHC debían ser considerados candidatos a tratamiento con los nuevos AAD. Complementariamente a este plan, el Servicio Madrileño de Salud estableció como objetivo tratar inicialmente a todos los pacientes con hepatitis C y grado de fibrosis hepática moderada-grave en un periodo máximo de 2 años. A partir de noviembre de 2016 la Comunidad

de Madrid estableció que todo paciente infectado, independientemente del grado de fibrosis, sería tratado de acuerdo con la indicación clínica respectiva.

En respuesta a esta situación, el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid impulsó el desarrollo de un nuevo Programa de Atención Farmacéutica Especializada a pacientes con hepatitis C, capaz de dar respuesta a la llegada masiva de pacientes a las consultas y de garantizar la optimización en el uso de los AAD, en términos de calidad, seguridad y eficiencia.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el impacto de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada al paciente con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con antivirales de acción directa, dirigido a optimizar los resultados en salud en todas las poblaciones de pacientes.

Objetivos específicos

1. Describir el diseño e implantación de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada para pacientes con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con antivirales de acción directa en un hospital terciario.
2. Evaluar el impacto del Programa de Atención Farmacéutica Especializada en la calidad de la terapia mediante las intervenciones realizadas por el farmacéutico.
3. Describir los resultados en salud alcanzados por los pacientes con los antivirales de acción directa, en términos de efectividad y seguridad.
4. Evaluar la efectividad y seguridad de la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir sin ribavirina durante 12 semanas en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1b y cirrosis compensada. Analizar las interacciones entre el régimen antiviral y el tratamiento concomitante.
5. Evaluar la eficiencia del Programa de Atención Farmacéutica Especializada.
6. Analizar la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida.

MÉTODO Y RESULTADOS

1. Mejora de la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C tratados con antivirales de acción directa: proyecto GRUviC.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada en la mejora de la calidad de la atención y en la optimización de los resultados en salud de los pacientes en tratamiento con AAD para la infección por el VHC.

Metodología

Se llevó a cabo un estudio cuasi-experimental que incluyó a los pacientes en tratamiento con AAD desde el 1 de abril de 2015 hasta el 30 de junio de 2016 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Se constituyó el equipo GRUviC (GRUpo del Virus C), formado por facultativos especialistas en farmacia hospitalaria. En el seno de este equipo, se desarrolló e implantó un Programa de Atención Farmacéutica Especializada, que incluía: (a) protocolo de validación de las órdenes médicas con recomendaciones específicas para la indicación y selección del tratamiento antiviral, (b) metodología para la detección y clasificación de las interacciones clínicamente relevantes entre el régimen antiviral y el tratamiento concomitante, (c) metodología para la detección y graduación de los eventos adversos, (d) protocolo de educación al paciente mediante información oral y escrita y (e) protocolo de entrevista clínica estructurada y documentación en la historia clínica electrónica.

Para evaluar el impacto del Programa de Atención Farmacéutica Especializada se definieron indicadores de calidad, efectividad, seguridad y costes.

Resultados

Se incluyeron un total de 1.070 pacientes que recibieron al menos una dosis de un AAD. La mayoría de los pacientes eran cirróticos (44,4%), con infección por el genotipo 1 (79,4%) y no habían recibido tratamiento previo para la infección por el VHC (56,5%). El régimen antiviral más frecuentemente utilizado fue ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir, seguido de sofosbuvir/ledipasvir.

Durante el periodo de estudio se realizaron 327 intervenciones farmacéuticas en 319 pacientes, que fueron aceptadas por los prescriptores en un 99,4% de los casos. Un total de 299 (91,4%) intervenciones previnieron un error de medicación, de los cuales 193 (59,0%) podrían haber causado daño al paciente. Fueron identificadas un total de 921 interacciones en 538 pacientes, y fue necesaria la intervención del farmacéutico en 143 (15,5%). Concretamente, el farmacéutico

evitó 35 contraindicaciones y 108 casos de interacción grave, que requirieron la interrupción o modificación de la dosis del tratamiento concomitante en 65 ocasiones. Los farmacéuticos intervinieron en el seguimiento de 2.913 eventos adversos. Durante el desarrollo del Programa se recibieron 268 consultas telefónicas (88,4% realizadas por los pacientes), principalmente relacionadas con información sobre interacciones y contraindicaciones (83,2%).

El porcentaje global de RVS12 fue 93,0% (IC95% 91,4-94,6). La RVS12 fue superior al 90% en todas las poblaciones, excepto en los pacientes con infección por el genotipo 3, en los pacientes con cirrosis descompensada y en los pacientes receptores de trasplante hepático (86,0%, 81.1% y 86.8%, respectivamente).

El 85,5% de los pacientes sufrió algún evento adverso, aunque solamente fueron de grado 3/4 en el 7,6% de los casos. Un total de 11 pacientes (1,0%) discontinuaron el régimen antiviral por eventos adversos. Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia (38,8%), seguido de fatiga (37,2%) y prurito (22,4%).

El gasto total correspondiente al tratamiento antiviral fue 18.279.225€ (17.083€ por paciente). Se seleccionó la terapia más coste-efectiva en el 93,1% de los pacientes. El ahorro directo conseguido mediante las intervenciones farmacéuticas, por el cambio a la terapia más coste-eficiente, fue 91.975€.

La satisfacción global de los pacientes con el Programa de Atención Farmacéutica fue 9,51 puntos sobre 10. Algunos de los aspectos mejor valorados fue la utilidad del servicio prestado y la calidad de la información proporcionada sobre el tratamiento.

2. Doce semanas de ombitasvir/paritaprevir/r y dasabuvir sin ribavirina es un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con hepatitis C genotipo 1b y cirrosis compensada: resultados de una cohorte en práctica real.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue analizar la efectividad y seguridad del régimen ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir durante 12 semanas sin ribavirina en adultos con infección por el genotipo 1b del VHC y cirrosis compensada.

Metodología

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en una cohorte de pacientes que iniciaron tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir sin ribavirina durante 12 semanas. Fueron incluidos los pacientes con infección por el genotipo 1b del VHC y cirrosis compensada.

Todos los pacientes fueron seguidos en las consultas de Atención Farmacéutica desde el inicio del tratamiento antiviral, cada 4 semanas durante el mismo y 12 semanas tras la finalización del tratamiento. Durante el seguimiento se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas. La efectividad del tratamiento se evaluó mediante el porcentaje de RVS12 y la seguridad mediante la incidencia de eventos adversos, alteraciones analíticas y porcentaje de discontinuación del tratamiento antiviral por eventos adversos. Las interacciones farmacológicas entre el régimen antiviral y el tratamiento concomitante de los pacientes se analizaron según la base de datos de la Universidad de Liverpool y la ficha técnica del producto.

Resultados

Se incluyeron un total de 78 pacientes. Todos los pacientes eran cirróticos compensados Child-Pugh A. Un total de 23 pacientes (29,5%) habían sido tratados anteriormente con peg-interferon y ribavirina y 37 (47,7%) presentaba basalmente marcadores de disfunción hepática.

El porcentaje de RVS12 fue 96,1% (IC95% 89,2-99,2). Ningún paciente sufrió un fallo virológico durante el tratamiento o una recaída virológica tras el tratamiento (RNA del VHC detectable).

El 78,2% de los pacientes sufrió algún evento adverso, siendo la mayoría de grado 1/2 (97,7%). En un paciente los eventos adversos condujeron a la retirada del tratamiento antiviral (descompensación de la cirrosis secundaria a sangrado gastrointestinal por varices esofágicas en la semana 4). Dos pacientes abandonaron voluntariamente el tratamiento por intolerancia (malestar general y astenia en la semana 2). Los eventos adversos más frecuentes fueron prurito (34,6%) y de fatiga (30,8%). La incidencia de alteraciones analíticas fue baja y de poca gravedad.

Se detectaron un total de 86 interacciones en 43 pacientes (55,1%). Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados fueron los fármacos antihipertensivos (32,6%) y los que actúan a niveles del sistema nervioso central (14,6%). El 81,4% de las interacciones fueron clínicamente significativas y necesitaron una monitorización estrecha o modificación de la posología. En el 7,0% de los casos la interacción dio lugar a una contraindicación que requirió la suspensión del fármaco concomitante.

CONCLUSIONES

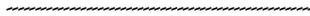
La implantación de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada para pacientes con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con AAD es una estrategia efectiva que ha optimizado la calidad de la terapia gracias a las intervenciones realizadas por el farmacéutico.

El farmacéutico especialista se responsabilizó de la detección, manejo y seguimiento de las interacciones medicamentosas entre el tratamiento antiviral y la medicación concomitante del paciente, así como de la prevención y manejo de los eventos adversos asociados al tratamiento. También participó en la mejora de la adherencia al tratamiento antiviral y en la resolución de los problemas de información del paciente.

El Programa de Atención Farmacéutica Especializada permitió evaluar en práctica real la estrategia de optimización de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir sin ribavirina administrado durante 12 semanas en pacientes con infección crónica por el genotipo 1b del VHC y cirrosis compensada. El régimen fue efectivo y presentó perfil de seguridad aceptable, con una baja incidencia de eventos adversos graves y muy pocas discontinuaciones tempranas del tratamiento por toxicidad.

La participación activa del farmacéutico en la mejora de la adherencia a las guías locales promovió la selección de la terapia más coste-efectiva en la mayoría de los casos.

La satisfacción de los pacientes con el Programa fue elevada, ya que se obtuvo una satisfacción global de 9,51 puntos sobre 10.



INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection generates a major public health burden. It is the main cause of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. It is also the main cause of mortality associated with chronic liver disease worldwide. In 2015, the World Health Organization estimated that 1% of the world population had chronic HCV infection and that 399,000 people annually died from liver diseases. At that time, only 20% of HCV infection cases were diagnosed, and only 7.4% of the patients diagnosed had been treated.

The arrival of direct action antivirals (DAA) for HCV has led to a revolution and a paradigm shift in the treatment of patients with this infection. According to clinical trials, different combinations of these drugs allow percentages of sustained viral response (SVR) higher than 90% in most of the cases. In addition, DAAs are well tolerated and allow the administration of shorter regimens than those based on interferon, also for patient populations with more severe liver disease.

Furthermore, the improvement in the prognosis of patients has been of such magnitude that a demand for urgent treatment has been generated to this group, in many cases without solid scientific evidence to endorse the use of these new drugs. This fact is particularly important in the population of cirrhotic patients, less represented in clinical trials and for whom the effectiveness of antiviral regimens continue to be lower than in non-cirrhotic patients.

In addition, the high complexity and heterogeneity of patients with hepatitis C, the safety profile of DDA limited by their drug-drug interactions and the high healthcare and economic impact they entail, make it possible to provide health outcomes of DDA under conditions of real practice.

In March 2015, the Ministry of Health, Social Services and Equality published the *Strategic Plan for the Hepatitis C approach of the National Health System*, which indicated that all the patients with HCV infection should be treated with the new DDA. In addition, the Madrid Health Service set the goal to initially treat all patients with hepatitis C and moderate-severe hepatic fibrosis in a maximum period of 2 years. As of November 2016, the Community of Madrid established that, regardless of the degree of fibrosis, every infected patient would be treated according to clinical indication.

Therefore, the Pharmacy Service of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón in Madrid promoted the development of a new Comprehensive Pharmaceutical Care Program (CPCP) for patients with hepatitis C, in order to respond to the massive arrival of patients to the consultations and to guarantee the use of DDA, in terms of quality, safety and efficiency.

OBJECTIVES

Main objective

To evaluate the impact of a Comprehensive Pharmaceutical Care Program for hepatitis C virus infected patients treated with direct-acting antivirals, aimed at optimizing health outcomes in all patient populations.

Specific objectives

In order to achieve this general objective, the following specific objectives were proposed:

1. To describe the design and the implementation of a Comprehensive Pharmaceutical Care Program for hepatitis C virus infected patients treated with direct-acting antivirals in a tertiary hospital.
2. To evaluate the impact of the Comprehensive Pharmaceutical Care Program on the quality of the therapy through the pharmacist's interventions.

3. To describe the health outcomes achieved by patients treated with direct-acting antivirals, in terms of effectiveness and safety.
4. To evaluate the effectiveness and safety of the combination of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir without ribavirin for 12 weeks in adult patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection and compensated cirrhosis. To analyze the interactions between the antiviral regimen and the concomitant treatment.
5. To evaluate the efficiency of the Comprehensive Pharmaceutical Care Program.
6. To evaluate the satisfaction of the patients with the pharmaceutical care received.

METHOD AND RESULTS

1. Improving pharmacotherapy outcomes in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: the GRUviC project.

Objective

To evaluate the impact of a Comprehensive Pharmaceutical Care Program for hepatitis C virus infected patients treated with direct-acting antivirals, aimed at optimizing the quality of care and health outcomes.

Method

We performed a quasi-experimental study between 1st April 2015 and 30th June 2016. Our CPCP was implemented at Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

A group of hospital pharmacists was created to collaborate on hepatitis C infection (GRUviC Study Group). The group defined and implemented Comprehensive Pharmaceutical Care Program, which including: (a) a protocol for validation of drug prescriptions, which includes the specific recommendations for indication and selection of treatment, (b) methodology for the detection and classification of clinically relevant drug-drug interactions, (c) methodology for the detection and grading of adverse events, (d) a protocol for patient education using both oral and written information and (e) a protocol for patient interview and documentation in the patient's electronic health record.

Quality, health, and cost-effectiveness outcomes were defined to evaluate the impact of the program.

Results

A total of 1,070 patients were enrolled in the CPCP and received at least 1 dose of DAA. Most patients were cirrhotic (44.4%), had genotype 1 infection (79.4%), and were treatment-naïve

(56.5%). The most frequent DAA regimen was ombitasvir/paritaprevir/r +dasabuvir followed by sofosbuvir/ledipasvir.

During the study period, a total of 327 pharmacist interventions were made over 319 patients, and 99.4% of these were accepted by prescribers. A total of 299 interventions (91.4%) prevented a medication error, of which 193 (59.0%) could have caused harm to the patient. Of the 921 drug-drug interactions identified in 538 patients, the pharmacist had to intervene in 143 cases (15.5%). Specifically, the pharmacist had to intervene in 35 cases of drug-drug contraindication and in 108 cases of severe drug interaction not detected previously by the physician that required intensive monitoring. The pharmacist's intervention led to an interruption or modification of the dose of the concomitant drug in 65 of these cases. Pharmacists intervened in the follow-up of 2,913 grade I/II adverse events and 91 grade III/IV adverse events. At the end of the follow-up period, 268 telephone inquiries were received (88.4% by patients and 11.6% by healthcare professionals). Queries were related to contraindications and interactions (83.2%), dosage and administration (8.9%), and ADEs (5.3%).

The SVR12 rate was 93.0% in the ITT analysis (95%CI 91.4-94.6). The SVR12 was higher than 90.0% in all subgroups, except in patients with genotype 3 infection, decompensated cirrhosis and transplant recipients (86.0%, 81.1% and 86.8%, respectively)

Adverse events were recorded in 85.5% of the study patients. Only 7.6% of patients developed any grade 3 adverse events. In our cohort, only 11 patients (1.0%) experienced an adverse event that led to premature discontinuation. The most common adverse events were anemia (38.8% patients), followed by fatigue (37.2%) and pruritus (22.4%).

The total cost of treatment was €18,279,225 (€17,083 per patient). The most cost-effective treatment option was selected in 93.1% of patients. Treatment modifications suggested by pharmacists to a more cost-effective DAA regimen led to cost savings of €91,975.

The overall satisfaction of patients with the service provided by the pharmacist was 9.51 points out of 10. Some of the items most valued by patients were the usefulness of the service and the quality of the information provided.

2. Twelve weeks of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir without ribavirin is effective and safe in the treatment of patients with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis: results from a real-world cohort study.

Objective

To explore the effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir (OBV/PTV/r+DSV) for 12 weeks without ribavirin in adults with chronic HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis.

Method

Observational study of a prospective cohort of adult patients who received 12 weeks of OBV/PTV/r and DSV without ribavirin. Patients with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis were included.

During the study, all selected patients were followed from the beginning of treatment to 12 weeks after the end of treatment or until premature discontinuation of treatment. Follow-up included blood analyses and clinical interviews.

Effectiveness was assessed by recording the percentage of patients achieving sustained virological response at week 12 post-treatment (SVR12). Safety outcomes were based on the incidence of adverse events.

Results

A total of 78 patients were enrolled. All patients were Child-Pugh class A. A total of 23 patients (29.5%) had previously received peginterferon plus ribavirin and 37 (47.4%) had baseline surrogate markers for hepatic synthetic dysfunction.

The SVR12 rate was 96.1% (95%CI 89.2-99.2). No patients experienced virologic failure during treatment or virologic relapse after the end of treatment. Three patients interrupted treatment prematurely and failed to achieve SVR12.

Adverse events occurred in 61 patients (78.2%), and most were grade 1/2 (97.7%). One patient had an adverse event that led to premature discontinuation (decompensation of liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding due to esophageal varices at week 4). Two patients discontinued therapy voluntarily owing to intolerance (general malaise and asthenia, both at week 2). The most common adverse events were pruritus (34.6%) and by fatigue (30.8%).

Overall, 86 interactions were detected in 43 patients (55.1%). The drug classes most frequently involved in significant interactions were antihypertensive drugs (32.6%) and central nervous system

drugs (14.6%). Of the total of interactions, 81.4% were clinically significant and required close monitoring and alteration of drug dosage or timing of administration. In 7.0% of cases the interactions arose from contraindications which required the drug to be suspended.

CONCLUSIONS

The implementation of a Comprehensive Pharmaceutical Care Program developed by hospital pharmacists in patients treated with direct acting antivirals for hepatitis C virus infection is an effective approach that improves the quality of care through the pharmacist's interventions.

The specialist pharmacist was responsible for the detection, management and monitoring of drug interactions between antiviral treatment and regular outpatient medication, as well as the prevention and management of adverse events related to the treatment. Furthermore, specialist pharmacists participated in the improvement of the adherence to the antiviral treatment and in the resolution of patient information problems.

The Comprehensive Pharmaceutical Care Program allowed to evaluate in real practice the optimization strategy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir without ribavirin for 12 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection and compensated cirrhosis. This regimen was effective with a low incidence of serious adverse events and a very low premature discontinuation rate.

The active involvement of the pharmacist in adherence to local guidelines promoted the selection of the most cost-effective therapy in most cases.

Patient satisfaction with the program was high, since the overall satisfaction was 9.51 points out of 10.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HEPATITIS C

1.1.1. Historia natural de la enfermedad

La hepatitis C, reconocida por primera vez a principios de la década de 1970, es una enfermedad causada por un virus RNA, de polaridad positiva, cápsula proteica y envuelta. Este virus pertenece a la familia Flaviviridae (género Hepacivirus), del que se conocen 7 genotipos (1-7), y al menos 67 subtipos (1).

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una enfermedad con una elevada morbi-mortalidad, aunque su impacto a largo plazo es variable y se ve influenciado por factores de riesgo que aumentan la probabilidad de progresión (abuso de alcohol, obesidad, esteatosis, edad avanzada o coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH). El virus puede causar una infección hepática aguda y crónica, cuyas manifestaciones varían ampliamente, desde una dolencia leve hasta cirrosis, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular (2). Por lo general, la infección aguda es asintomática. Aproximadamente entre un 15% y un 45% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento. El 55-85% restante desarrollarán una infección crónica y el 15-30% de los pacientes con infección crónica evolucionará a cirrosis hepática en un plazo medio de 20 años (Figura 1) (2,3).



Figura 1. Historia natural de la hepatitis C. Fuente: elaboración propia a partir de “Who Guidelines for the screeneng, care and treatment of persons with hepatitis C Infection” (2).

1.1.2. Mecanismos de transmisión

El VHC se transmite principalmente por vía parenteral y por la exposición percutánea o de mucosas a sangre y hemoderivados infectados. Casos frecuentes de transmisión han sido el uso compartido

de materiales de inyección en usuarios de drogas por vía parenteral, las transfusiones de sangre, uso de hemoderivados y trasplantes de órganos de donantes infectados, la esterilización inadecuada de equipo médico, los accidentes biológicos, y los tatuajes y piercings. Las cifras de transmisión nosocomial suponen el 15-25% de los casos (4).

El VHC también se puede transmitir por vía sexual y vertical. Sin embargo, esta infección no se transmite a través de la leche materna, los alimentos o el agua, ni a través del contacto ocasional con personas infectadas.

De esta manera, los grupos de población de mayor riesgo de infección por el VHC son los usuarios de drogas por vía parenteral, los pacientes receptores de productos sanguíneos e intervenciones invasivas, los niños nacidos de madres infectadas, las personas infectadas por VIH, las parejas sexuales de personas infectadas, las personas que se realicen procedimientos con instrumental punzante y los trabajadores sanitarios expuestos (2).

1.1.3. Sintomatología

El periodo de incubación puede variar de dos semanas a seis meses. Tras la infección inicial, aproximadamente el 80% de los casos son asintomáticos y el resto suele cursar con síntomas inespecíficos (fiebre, cansancio, dolor abdominal, náuseas...) (5).

Entre el 55% y 85% de las hepatitis agudas sin tratamiento evolucionarán a la cronicidad. La infección crónica por el VHC es la primera causa de mortalidad asociada a enfermedad hepática crónica a nivel mundial (6). Entre las numerosas complicaciones que pueden aparecer se encuentran las manifestaciones hepáticas (fibrosis, cirrosis, descompensación de la cirrosis, hepatocarcinoma), extrahepáticas (crioglobulinemia mixta, artritis, tiroiditis, glomerulonefritis) y muerte (7).

1.1.4. Diagnóstico

La ausencia de sintomatología en la infección aguda por el VHC dificulta el diagnóstico en esta etapa de la enfermedad. En la infección crónica también es frecuente que se retrase el diagnóstico hasta que se haya producido un daño hepático grave. Estos hechos dificultan el conocimiento real de su incidencia (4).

La infección por el VHC se diagnostica en dos etapas:

1. Detección de anticuerpos anti-VHC: indica la presencia de infección (aguda, crónica, o pasada resuelta). Estos anticuerpos no se detectan hasta unas 12 semanas después del contagio (periodo ventana).

2. Detección del ARN del VHC o determinación del antígeno del core en los casos anti-VHC positivos: confirma la existencia de infección crónica.

Dado que, tras la infección inicial, puede producirse un aclaramiento espontáneo del virus, el diagnóstico debe confirmarse 4 o 6 meses después de la infección (8). Se recomienda determinar el ARN viral en aquellas personas inmunocomprometidas con serología negativa, y en aquellas expuestas al VHC en los últimos meses, para poder realizar el diagnóstico durante el periodo ventana (9).

1.1.5. Prevalencia e incidencia de la enfermedad

La infección por el VHC es de distribución mundial, con una estimación de 71 millones (1,0%) de personas infectadas (10). En las personas infectadas por el VIH, la prevalencia alcanza el 6,2% (2,3 de los 36,7 millones de personas con infección por el VIH). Aunque esta enfermedad afecta a todas las regiones del mundo, la distribución geográfica no es homogénea y varía mucho entre países, siendo las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del Mediterráneo Oriental y Europa las que tienen las cifras más altas de prevalencia (2,3% y 1,5% respectivamente).

La prevalencia varía también en función del genotipo viral (11). Globalmente, el genotipo 1 es de distribución mundial y es el mayoritario (44% de todas las infecciones), seguido por el genotipo 3 (25%) y el genotipo 4 (15%). La infección por genotipo 1 es predominante en los países con renta per cápita alta y media-alta (60% de todas las infecciones), mientras que el genotipo 3 es más común en países con renta per cápita media-baja (36%) y el 4 en países con renta per cápita baja (45%) (12).

Las estimaciones realizadas por la OMS, con datos de 2015, indicaban que la incidencia anual a nivel mundial era de 1,75 millones de casos nuevos (23,7 por 100.000) (10). La mortalidad anual por enfermedades hepáticas relacionadas con la infección por el VHC se estimó en 399.000 personas (principalmente por cirrosis y carcinoma hepatocelular) y el número de personas curadas en 843.000. Este dato reflejaba que, en aquel momento, la magnitud de la enfermedad iba en aumento.

En España, los datos disponibles en el año 2015 mostraban unas cifras de prevalencia de viremia en adultos del 1,2%, lo que correspondía, en valores absolutos, a un total de 472.000 adultos con viremia (13,14). La incidencia anual de la infección se estimó en el 1,5%. La distribución de los casos por los genotipos más frecuentes fue: 1b (43,8%), 1a (25,5%), 3 (19,6%), 4 (8,0%) y 2 (3,1%). El número de fallecimientos atribuibles al VHC en el año 2000 se estimó en 4.342, sobre un total de 360.391 fallecimientos totales (1,2%), lo que suponía una tasa de mortalidad anual de 10,65 fallecimientos por cada 100.000 habitantes (15).

En ese momento, la carga de la enfermedad estaba incrementándose y era previsible un mayor aumento dada la distribución de los grados de fibrosis en nuestra población. Un estudio que investigó la evolución de la infección por el VHC en una cohorte española de aproximadamente 700.000 pacientes con infección crónica desde el año 2001 hasta el año 2030 estimó 90.000 fallecimientos en ese periodo a causa de la enfermedad (16). También calculó que el porcentaje de casos de cirrosis hepática se incrementaría en un 14% y la morbilidad hepática en un 10% (1% por cirrosis hepática crónica y 9% por otras complicaciones). El consumo de los recursos sanitarios hasta 2030 en esta cohorte se estimó en 2,7 billones de euros (17).

En la Comunidad de Madrid, los resultados de las encuestas de seroprevalencia realizadas por la Red de Vigilancia Epidemiológica situaron la prevalencia de anticuerpos frente al VHC en un 1,8% de la población, muy superior a la del VIH (0,3%) (17).

1.1.6. Enfermedad de declaración obligatoria

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en su reunión de 23 de julio de 2013, acordó cambiar los protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria para adaptarse a la Decisión de Ejecución 2012/506/EU de la Comisión Europea (18). Se amplió y modificó la lista de enfermedades de declaración obligatoria y sus modalidades de declaración, y se incluyó por primera vez la hepatitis C como entidad específica.

La Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial aprobó en febrero de 2016 el *Protocolo de Vigilancia de nuevos diagnósticos de infección por VHC*. La notificación de casos tiene carácter obligatorio y deben realizarla todos los Servicios de Microbiología o cualquier profesional sanitario que detecte un caso de hepatitis C en el sistema asistencial. Los casos y brotes deben ser notificados a la Red de Vigilancia Epidemiológica (17).

1.2. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

1.2.1. Objetivos terapéuticos

El objetivo principal del tratamiento de la infección por el VHC es la curación, para la prevención de complicaciones hepáticas relacionadas, así como de las manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad (19).

En los pacientes sin cirrosis, la curación se ha asociado con una normalización de los enzimas hepáticos y mejora o desaparición de la inflamación o fibrosis hepática. En los pacientes con fibrosis avanzada el riesgo de complicaciones graves se mantiene, pero la curación puede reducir el riesgo

de fallo hepático e hipertensión portal en los casos en los que el grado de fibrosis disminuya. Además, datos recientes sugieren que en los pacientes que aclaran el VHC el riesgo de desarrollo de hepatocarcinoma y de mortalidad por cualquier causa se reduce significativamente, en comparación con los pacientes no tratados o no respondedores (20–22). Por otra parte, el VHC se asocia a muchas manifestaciones extrahepáticas, aunque la mayoría de ellas se revierten tras la curación (23).

La curación de la infección se determina mediante la respuesta viral sostenida (RVS), definida como la ausencia en sangre de ARN del VHC 12 o 24 semanas tras la finalización del tratamiento antiviral (RVS12 y RVS24, respectivamente), mediante una técnica analítica molecular sensible con un límite inferior de detección de 15 unidades internacionales/mililitro (UI/ml) (19).

La RVS está considerada como un marcador válido y duradero de curación de la infección por el VHC. La totalidad de los estudios hasta la fecha indican que, tras un periodo de seguimiento prolongado, la probabilidad de rebote virológico es excepcional, independientemente del tratamiento antiviral recibido, la presencia de coinfección por VIH, o recidiva de la infección tras trasplante hepático (24). En dos estudios prospectivos de larga duración, más del 99% de los pacientes que lograban una RVS se mantenían curados a los 5 años o más de seguimiento (25,26). Las agencias reguladoras europeas y americanas consideran tanto la RVS12 y la RVS24 como medidas válidas de efectividad del tratamiento, ya que la concordancia entre ambas es superior al 99% (27).

1.2.2. Evolución del tratamiento

1.2.2.1. Primeros fármacos

El manejo clínico de la infección crónica por el VHC ha evolucionado drásticamente en las últimas décadas, gracias al mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y al desarrollo de los procedimientos diagnósticos y mejoras en el tratamiento y prevención de la enfermedad (19).

Desde principios de los 90, la terapia estándar de la infección por el VHC era el interferón alfa en monoterapia. El interferón es una proteína recombinante fabricada mediante ingeniería genética a partir de *Escherichia coli*. Actúa a nivel del sistema inmunitario y estimula la respuesta de los linfocitos T contra el virus mediante su unión a los receptores de membrana de las células infectadas. Sin embargo, con este tratamiento solamente se conseguían bajos porcentajes de curación (6%) con una alta incidencia de eventos adversos, que con bastante frecuencia conducían a la discontinuación del tratamiento (28). Además, el interferón presentaba como inconveniente su farmacocinética errática y la administración subcutánea.

Años más tarde, se incorporó la ribavirina al tratamiento con interferón. La ribavirina fue el primer análogo de nucleósido de la guanosina, sintetizado en 1970. Su actividad antiviral se basa en la inhibición de la polimerasa viral de diferentes virus ARN y ADN, aunque el mecanismo preciso de acción es todavía desconocido (29-31). El principal evento adverso que presenta es la anemia hemolítica como consecuencia de la lisis de los eritrocitos ocasionada por el estrés oxidativo que provoca el acúmulo intracelular de ribavirina (32-34). Otros eventos adversos frecuentes son el rash cutáneo, tos y el potencial teratogénico (30,34).

Finalmente, el interferón alfa fue sustituido por el interferón pegilado (peg-INF) (alfa 2a o alfa 2b). El peg-INF se basa en la unión de la molécula de interferón a una cadena de polietilenglicol. Esta molécula le confiere una absorción sostenida, mayor vida media en suero y menor aclaramiento sistémico, con lo que se consiguen concentraciones séricas sostenidas, permitiendo una presión continua sobre el virus y una administración más cómoda (35).

Hasta 2011, la combinación de peg-INF y ribavirina fue el tratamiento de elección de la infección por el VHC (36-38). Este régimen administrado durante 24 o 48 semanas, aunque mejor tolerado que el anterior, todavía presentaba un perfil limitado de seguridad y alcanzaba porcentajes subóptimos de RVS en el genotipo 1, el más común en Europa y América (aproximadamente el 50% en Europa Occidental y el 40% en Norte América) (34,37). La RVS era mayor en pacientes infectados con los genotipos 2, 3, 5 y 6 (hasta un 80%) e intermedia para el genotipo 4 (28,39,40).

1.2.2.2. Antivirales de acción directa

1.2.2.2.1. Dianas terapéuticas

En los últimos años, el avance en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el ciclo celular del VHC ha determinado el desarrollo de una nueva familia de fármacos conocidos como antivirales de acción directa (AAD). Estos agentes bloquean proteínas virales no estructurales de forma selectiva y dirigida (41).

Para comprender el mecanismo de acción de estos fármacos, es necesario conocer el ciclo replicativo del virus (Figura 2). El VHC penetra en las células a las que infecta por endocitosis y, una vez dentro, puede permanecer en estado latente (sin producción de nuevas partículas virales), o bien, comenzar un ciclo de vida intracelular (42). El VHC libera su genoma, que se une al retículo endoplasmático de la célula, donde se forma, a través de un proceso de traducción, una poliproteína de unos 3.011 aminoácidos. La proteasa del VHC, codificada por la región del genoma NS3/4A, se encarga, junto con otras proteasas celulares, de completar la hidrólisis de esta poliproteína, la cual es segmentada en tres proteínas estructurales y siete no estructurales (41).

La proteína NS5A, aunque sin función enzimática conocida, juega un papel crítico en la replicación del ARN del virus y en el ensamblaje de las nuevas partículas virales (43). La proteína no estructural, NS5B (polimerasa ARN dependiente), también participa en la replicación del ARN viral produciendo una hebra de ARN negativo, que sirve como molde para fabricar hebras ARN positivo. Los nuevos genomas virales fabricados pueden ser de nuevo replicados y traducidos, o empaquetados, para formar nuevas partículas víricas. Estas nuevas partículas víricas son liberadas por exocitosis, completándose el ciclo (44).

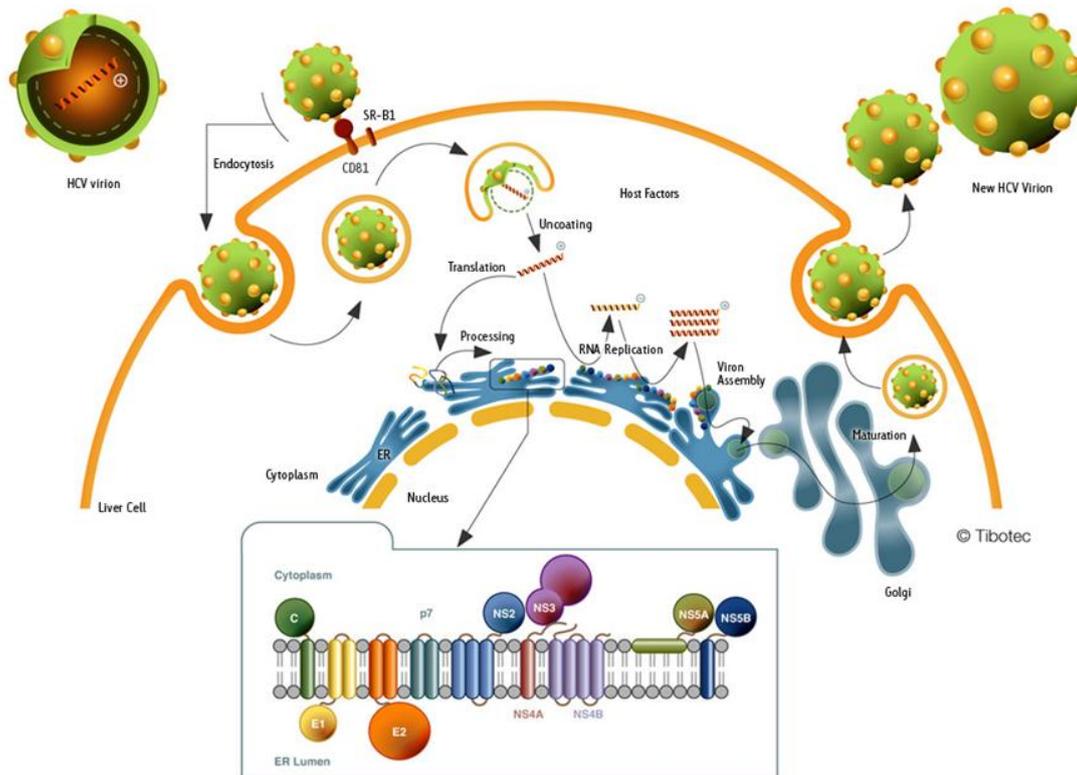


Figura 2. Ciclo replicativo del virus de la hepatitis C. Fuente: <http://epidemiologiamolecular.com/virus-hepatitis-vhc/>

Durante el ciclo replicativo, el virus no se integra en el genoma de la célula a la que infecta, sino que realiza todo su ciclo en el citoplasma. Esto permite bloquear la replicación del virus de forma completa con diversos fármacos actuando a distintos niveles del ciclo replicativo:

- 1) Inhibidores de la proteasa NS3/4: mediante su unión al centro activo, bloquean su ciclo replicativo (45).
- 2) Inhibidores de la proteína NS5A: bloquean su unión a la proteína, e inhiben la interrelación entre la NS5A y los lugares de replicación intracelular del virus.
- 3) Inhibidores de la proteína NS5B. Existen dos clases:

- a. Los análogos de nucleósidos, se incorporan al ARN e inhiben la replicación viral mediante unión competitiva al sitio catalítico de la enzima (sin modificar el centro activo del enzima). Estos fármacos presentan una alta barrera genética.
- b. Los no análogos de nucleósidos son inhibidores no competitivos que bloquean antes del inicio de la cadena. Estos fármacos presentan una baja barrera genética a la resistencia y mantienen su actividad solamente en determinadas cepas (46).

1.2.2.2.2. Principios activos

Inhibidores de la proteasa

- Boceprevir. Tiene actividad en el genotipo 1. Se administra en combinación con peg-INF y ribavirina. Su posología es de cuatro cápsulas de 200 mg tres veces al día, con alimentos. Actualmente se encuentra en deshuso.
- Glecaprevir. Está autorizado en todos los genotipos. Se presenta coformulado con pibrentasvir (40 mg). Se administra en tres comprimidos de 100 mg una vez al día, con alimentos.
- Grazoprevir. Está autorizado en los genotipos 1 y 4. Se presenta coformulado con elbasvir (50 mg). Su posología es de un comprimido de 100 mg administrado una vez al día.
- Paritaprevir. Está autorizado en el genotipo 4, y en el genotipo 1 en combinación con dasabuvir. Se presenta coformulado con ombitasvir (12,5 mg) y ritonavir (r) (50 mg). El ritonavir actúa como potenciador del paritaprevir. Su dosificación es de dos comprimidos de 75 mg una vez al día, administrados con alimentos.
- Simeprevir. Tiene actividad pangénotípica pero solo está autorizado en los genotipos 1 y 4, en combinación con otros AAD o con peg-INF y ribavirina. Su posología es de una cápsula de 150 mg una vez al día, administrada con alimentos. Actualmente se encuentra en deshuso.
- Telaprevir. Es activo en genotipo 1. Se administra en combinación con peg-INF y ribavirina. Su posología es de tres comprimidos de 375 mg dos veces al día, con alimentos. Al igual que boceprevir y simeprevir, actualmente se encuentra en deshuso.
- Voxilaprevir. Está autorizado en todos los genotipos, pero financiado en España únicamente en el tratamiento de pacientes que hayan fracasado previamente a un régimen libre de interferón. Se presenta coformulado con sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg). Su posología es de un comprimido de 100 mg administrados una vez al día, con alimentos.

Inhibidores de NS5A

- Daclatasvir. Está autorizado en todos los genotipos. Se administra en combinación con sofosbuvir. Su posología es de un comprimido de 60 mg una vez al día. También hay disponible una presentación de comprimidos de 30 mg. Requiere ajuste de dosis cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes o inductores moderados del CYP3A4 (reducción de dosis a 30 mg o aumento a 90 mg, respectivamente).
- Elbasvir. Está autorizado en los genotipos 1 y 4. Se presenta coformulado con grazoprevir (100 mg). Su dosificación es de un comprimido de 50 mg administrado una vez al día.
- Ledipasvir. Está autorizado en los genotipos 1, 4, 5 y 6. Se presenta coformulado con sofosbuvir (400 mg). Su dosificación es de una dosis de un comprimido de 90 mg una vez al día.
- Ombitasvir. Está autorizado en el genotipo 4, y en el genotipo 1 en combinación con dasabuvir. Se presenta coformulado junto con paritaprevir (75 mg) y ritonavir (50 mg). Su posología es de dos comprimidos de 12,5 mg administrados una vez al día, con alimentos.
- Pibrentasvir. Está autorizado en todos los genotipos. Se presenta coformulado con glecaprevir (100 mg). Su posología es de tres comprimidos de 40 mg una vez al día.
- Velpatasvir. Está autorizado en todos los genotipos. Se presenta coformulado con sofosbuvir (400 mg) o en triple combinación con sofosbuvir (100 mg) y voxilaprevir (100 mg). Su posología es de un comprimido de 100 mg una vez al día.

Inhibidores NS5B

- Análogo de nucleósido: sofosbuvir. Tiene actividad pangénotípica, y su uso está autorizado en los genotipos 1 al 4, siempre en combinación con otros AAD. Se presenta coformulado con ledipasvir (90 mg) o velpatasvir (100 mg), o en triple combinación con velpatasvir (100 mg) y voxilaprevir (100 mg). Su posología es de un comprimido de 400 mg una vez al día, con alimentos.
- No análogo de nucleósido: dasabuvir. Autorizado en genotipo 1 siempre en combinación con ombitasvir/paritaprevir/r (12,5/75/50 mg). Su posología es de un comprimido de 250 mg administrados dos veces al día, con alimentos.

1.2.2.2.3. Incorporación a la terapéutica

En el año 2012, se comercializaron los primeros AAD para el VHC, los inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir y telaprevir), aprobados para el tratamiento de pacientes infectados por el genotipo 1, en combinación con la biterapia convencional (peg-INF+ribavirina). Aunque la eficacia de estos fármacos era superior a la obtenida con peg-INF+ribavirina en biterapia,

continuaba siendo subóptima, con porcentajes de RVS entre 66% y 88% (39). Además, presentaban el inconveniente de poseer actividad limitada contra el genotipo 1, múltiples interacciones farmacológicas, baja barrera genética, un perfil de seguridad limitado por importantes eventos adversos y contraindicación en pacientes descompensados o con riesgo de descompensación (47,48).

A partir de 2014, se fueron incluyendo en la prestación farmacéutica simeprevir, sofosbuvir y daclatasvir, que podían utilizarse de manera combinada y dieron lugar a pautas de tratamiento libres de interferón.

En abril de 2015, con la entrada en vigor del *Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C del Sistema Nacional de Salud* y la puesta en el mercado de ombitasvir/paritaprevir/r y dasabuvir, y sofosbuvir/ledipasvir, se amplió de forma sustancial el número de pacientes candidatos al tratamiento con AAD y las posibles combinaciones de fármacos en pautas libres de interferón (49).

En julio de 2016, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó la comercialización en la Unión Europea de dos nuevas terapias de combinación para pacientes con infección crónica por el VHC: grazoprevir/elbasvir y sofosbuvir/velpatasvir.

Finalmente, en agosto de 2017 se comercializaron las combinaciones de glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Estas últimas combinaciones, junto con los AAD ya disponibles, proporcionan una posibilidad de tratamiento a un gran número de pacientes con altos porcentajes de curación.



Figura 3. Fecha de aparición en el mercado de los distintos antivirales de acción directa para la infección por el virus de la hepatitis C.

1.2.3. Recomendaciones para el inicio del tratamiento

Actualmente, es universal la premisa de que todos los pacientes con infección por el VHC deben ser candidatos a recibir tratamiento antiviral. De esta manera, la OMS y las Agencias Regulatoras recomiendan tratar a todos los pacientes naïve y pretratados, con enfermedad compensada o descompensada secundaria a la infección por el VHC, que deseen iniciar el tratamiento y no presenten contraindicación al mismo (2,9,19,50).

Las dificultades en el acceso al tratamiento obligaron a las entidades científicas a emitir una serie de recomendaciones que permitieran priorizar el tratamiento de los pacientes en función de sus necesidades. En contra de esta línea, la guía americana en su edición de 2016, eliminaba las tablas de priorización, ya que consideraba que todos los pacientes debían ser tratados, con excepción de los de corta esperanza de vida que no pueda remediarse con la curación de la infección por el VHC, trasplante u otra terapia directa (9). Sin embargo, la guía europea en su edición de 2016, sí realizó una recomendación de tratamiento urgente a pacientes (19). Consideraba que debía darse prioridad en el acceso al tratamiento antiviral a los pacientes con fibrosis avanzada (con Metavir scored F4, incluyendo a los pacientes con cirrosis descompensada), con manifestaciones extrahepáticas graves (crioglobulinemia, vasculitis, nefropatía o linfoma), con infección por el VHC recurrente tras trasplante hepático, con alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad hepática debido a la presencia de comorbilidades (trasplantados de órgano sólido o hematopoyético, presencia de diabetes mellitus), y a los pacientes con un alto riesgo de transmisión del VHC (usuarios de drogas por vía parenteral, hombres que practican sexo con otros hombres, mujeres en edad fértil con deseo de embarazo, pacientes en hemodiálisis y pacientes en prisión). Los pacientes con cirrosis descompensada y en lista de trasplante hepático debían tratarse después de recibir el trasplante, con excepción de aquellos en los que el tiempo de espera fuera superior a 6 meses. Finalmente, no se recomendaba el tratamiento en aquellos pacientes con una esperanza de vida limitada a corto plazo debido a comorbilidades no relacionadas con la enfermedad hepática.

1.2.4. Selección del tratamiento antiviral

La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente debe basarse en la situación clínica, presencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes, evaluación del daño hepático, el genotipo/subtipo viral y el tratamiento previo con otras terapias (9,19). Por ello es imprescindible disponer de una historia clínica rigurosa para escoger la mejor pauta terapéutica de acuerdo con la evidencia disponible.

La evaluación de la gravedad de la enfermedad hepática debe realizarse de forma basal, antes de iniciar el tratamiento. La gravedad, definida como fibrosis hepática, puede determinarse mediante

biopsia hepática o elastografía de transición hepática (51). La biopsia hepática proporciona información semicuantitativa sobre la cuantía y el patrón de distribución del colágeno hepático en el hígado. Esta cuantía de colágeno se clasifica utilizando las escalas Metavir o Ishak (52,53). Los pacientes que no son sometidos a una biopsia se evalúan mediante elastografía (FibroScan®). Esta técnica proporciona información sobre el grado de rigidez hepática y clasifica el grado de fibrosis hepática en distintos estadios que van de F0 (ausencia de lesión hepática) y F4 (cirrosis hepática).

Para determinar el pronóstico en cirrosis de los pacientes tradicionalmente se ha utilizado la clasificación Child-Pugh (54). El rango de esta escala varía entre 5 y 15 puntos, está basado en la presencia de ascitis, encefalopatía y parámetros de laboratorio (bilirrubina, albúmina y protrombina), y establece las clases A, B y C (ausencia de cirrosis, cirrosis compensada y cirrosis descompensada, respectivamente). Más reciente, el modelo MELD (Model for End-stage Liver Disease) permite predecir la supervivencia a partir de tres variables sencillas y objetivas (bilirrubina, INR y creatinina sérica) (55). Este modelo ha sido validado en diferentes poblaciones de pacientes con enfermedades hepáticas y se ha convertido en el modelo de elección para la priorización de las listas de trasplante hepático.

La cuantificación del ARN del VHC y la determinación del genotipo viral también deben realizarse de forma previa al inicio del tratamiento. La cuantificación debe ser realizada por una técnica analítica sensible y fiable, y los niveles de ARN del VHC deben expresarse en UI/mL. El genotipo del VHC, incluyendo el genotipo subtipo 1, también debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento con una técnica analítica que discrimine con precisión el subtipo 1a del 1b (56).

Las combinaciones de fármacos autorizadas en los distintos genotipos del VHC se muestran en la **Tabla 1**. Los regímenes antivirales recomendados, sus correspondientes duraciones y la necesidad de adición de ribavirina, para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC sin cirrosis y con cirrosis compensada, se reflejan en las **Tablas 2 y 3**, respectivamente. Los regímenes antivirales recomendados para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC y cirrosis descompensada o trasplante hepático, se muestra en la **Tabla 4**. Las **Tablas 1, 2, 3 y 4** se han elaborado de acuerdo a la información recogida en las fichas técnicas de medicamentos y a las guías de práctica clínica (19,57-64).

Tabla 1. Regímenes de tratamiento autorizados en los distintos genotipos (19,57-64).

Régimen antiviral	GT 1	GT 2	GT 3	GT 4	GT 5 y 6
SOF+RBV	No	Subóptimo	Subóptimo	No	No
SOF+SIM±RBV	Subóptimo	No	No	Sí	No
SOF+DACLATASVIR±RBV	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
SOF/LDV±RBV	Sí	No	No	Sí	Sí
OTV/PTV/r+DSV±RBV	Sí	No	No	No	No
OTV/PTV/r ±RBV	No	No	No	Sí	No
GZR/EBR ±RBV	Sí	No	No	Sí	No
SOF/VEL±RBV	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
GLE/PIB±RBV	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
SOF/VEL/VOX±RBV	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

DCV, daclatasvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; GT, genotipo; LDV, ledipasvir; OTV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; RBV, ribavirina; SIM, simeprevir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir

Tabla 2. Regímenes antivirales recomendados para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC sin cirrosis (19,57–64).

Geno-tipo	Tratamiento previo	Sofosbuvir+ simeprevir	Sofosbuvir+ daclatasvir	Sofosbuvir/ ledipasvir	Ombitasvir/ paritaprevir/r +dasabuvir	Ombitasvir/ paritaprevir/r	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibretasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir
1a	Naïve	No	12s, sin RBV	8-12s, sin RBV	12s, con RBV	No	12s, sin RBV (si CV VHC ≤800.000 cop/ml) o 16s, con RBV (si CV VHC ≥800.000 cop/ml) ²	12s, sin RBV	8s, sin RBV	12s, sin RBV
	Pretratado		12s, con RBV ¹ o 24s, sin RBV	12s, con RBV ¹ o 24s, sin RBV						
1b	Naïve	No	12s, sin RBV	8-12s, sin RBV	8-12s, sin RBV	No	12s, sin RBV	12s, sin RBV	8s, sin RBV	12s, sin RBV
	Pretratado			12s, sin RBV	12s, sin RBV					
2	Naïve y Pretratado	No	12s, sin RBV*	No	No	No	No	12s, sin RBV	8s, sin RBV	12s, sin RBV
3	Naïve	No	12s, sin RBV	No	No	No	No	12s, sin RBV	8s, sin RBV	12s, sin RBV
	Pretratado		12s, con RBV* o 24s, sin RBV*					12s, con RBV ³ o 24s, sin RBV		
4	Naïve	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV	No	12s, con RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV	8s, sin RBV	12s, sin RBV
	Pretratado	12s, con RBV o 24s, sin RBV	12s, con RBV o 24s, sin RBV	12s, con RBV o 24s, sin RBV			12s, sin RBV (si CV VHC ≤800.000 cop/ml) o 16s, con RBV (si CV VHC ≥800.000 cop/ml)			
5 y 6	Naïve	No	12s, sin RBV	12s, sin RBV	No	No	No	12s, sin RBV	8s, sin RBV	12s, sin RBV
	Pretratado		12s, con RBV o 24s, sin RBV	12s, con RBV o 24s, sin RBV						

Cop, copias; CV, carga viral; ml, mililitros; RBV, ribavirina; s, semana; VHC, virus de la hepatitis C

* Pauta no incluida en ficha técnica

1. Añadir ribavirina en pacientes con mutaciones de resistencia a los inhibidores del NS5A, si se dispone de test de resistencias basales.
2. Extender a 16 semanas y añadir ribavirina en pacientes con mutaciones de resistencia a elbasvir, si se dispone de test de resistencias basales.
3. Añadir ribavirina en pacientes con mutaciones de resistencia a NS5A Y93H, si se dispone de test de resistencias basales.

Tabla 3. Regímenes antivirales recomendados para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC con cirrosis compensada (19,57–64).

Geno-tipo	Tratamiento previo	Sofosbuvir+ simeprevir	Sofosbuvir+ daclatasvir	Sofosbuvir/ ledipasvir	Ombitasvir/par itaprevir/r +dasabuvir	Ombitasvir/par itaprevir/r	Grazoprevir/ elbasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir	Glecaprevir/ pibretasvir	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir
1a	Naïve		12s, sin RBV	12s, sin RBV			12s, sin RBV (si CV VHC ≤800.000 cop/ml)			
	Pretratado	No	12s, con RBV ¹ o 24s, sin RBV	12s, con RBV ¹ o 24s, sin RBV	24s, con RBV	No	o 16s, con RBV (si CV VHC ≥800.000 cop/ml) ²	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV
1b	Naïve	No	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV	No	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV
	Pretratado									
2	Naïve y Pretratado	No	12s, sin RBV*	12s, sin RBV	No	No	No	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV
3	Naïve	No	24s, con RBV	12s, con RBV o 24s, sin RBV	No	No	No	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV
	Pretratado							12s, con RBV ³ o 24s, sin RBV	16s, sin RBV	
4	Naïve	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV	No	12s, con RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV
	Pretratado	12s, con RBV o 24s, sin RBV	12s, con RBV o 24s, sin RBV	12s, con RBV o 24s, sin RBV			12s, sin RBV (si CV VHC ≤800.000 cop/ml) o 16s, con RBV (si CV VHC ≥800.000 cop/ml)			
5 y 6	Naïve	No	12s, sin RBV	12s, sin RBV	No	No	No	12s, sin RBV	12s, sin RBV	12s, sin RBV
	Pretratado		12s, con RBV o 24s, sin RBV	12s, con RBV o 24s, sin RBV						

Cop, copias; CV, carga viral; ml, mililitros; RBV, ribavirina; s, semana; VHC, virus de la hepatitis C

* Pauta no incluida en ficha técnica

1. Añadir ribavirina en pacientes con mutaciones de resistencia a los inhibidores del NS5A, si se dispone de test de resistencias basales.
2. Extender a 16 semanas y añadir ribavirina en pacientes con mutaciones de resistencia a elbasvir, si se dispone de test de resistencias basales.
3. Añadir ribavirina en pacientes con mutaciones de resistencia a NS5A Y93H, si se dispone de test de resistencias basales.

Tabla 4. Regímenes antivirales recomendados para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC con cirrosis descompensada o trasplante hepático (19,57–64).

Genotipo	CIRROSIS DESCOMPENSADA	TRASPLANTE HEPÁTICO
1	SOF+DCV+RBV, 12s	SOF+SMV+RBV, 12s*‡
	SOF+DCV, 24s	SOF+DCV+RBV, 12s
	SOF/LDV+RBV, 12s	SOF/LDV+RBV, 12s
	SOF/LDV, 24s	OTV/PTV/r+DSV+RBV, 24s
	SOF/VEL+RBV, 12s	SOF/VEL, 12s
		GLE/PIB, 12s
2	SOF+DCV+RBV, 12s	SOF+DCV+RBV, 12s
	SOF/VEL+RBV, 12s*‡	SOF/VEL+RBV, 12s
		GLE/PIB, 12s
3	SOF+DCV+RBV, 12s	SOF+DCV+RBV, 12-24s
	SOF/VEL+RBV, 12s	SOF/VEL+RBV, 12s
		GLE/PIB, 12s
4	SOF+DCV+RBV, 12s	SOF+SMV+RBV, 12s‡
	SOF+DCV, 24s	SOF+DCV+RBV, 12s
	SOF/LDV+RBV, 12s	SOF/LDV+RBV, 12s
	SOF/LDV, 24s	SOF/VEL, 12s
	SOF/VEL+RBV, 12s	GLE/PIB, 12s

DCV, daclatasvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; GT, genotipo; LDV, ledipasvir; OTV, ombitasvir, PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; RBV, ribavirina; s, semanas, SIM, simeprevir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VHC, virus de la hepatitis C; VOX, voxilaprevir

* Pauta no incluida en ficha técnica

‡ Pauta sin ensayos clínicos que avalen su eficacia

1.2.5. Estrategias de optimización del tratamiento

Con los regímenes de tratamiento que incluían inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir y telaprevir) el acceso a los tratamientos con AAD era muy limitado. Su complejidad, efectividad y tolerabilidad limitada, así como el coste y la falta de acceso a diagnósticos confiables y asequibles, condujeron a la selección de pacientes de acuerdo con sus posibilidades de éxito del tratamiento, genotipo y respuesta virológica temprana (49).

La incorporación de las siguientes generaciones de AAD, más eficaces, seguros, y con pautas de tratamiento de menor duración en comparación con los regímenes anteriores, supuso una revolución y un cambio de paradigma en el tratamiento de los pacientes con infección por el VHC. Este escenario terapéutico generó una demanda sanitaria de tal magnitud que condujo a la utilización de los regímenes antivirales en algunas poblaciones de pacientes en los que la eficacia y seguridad de los tratamientos todavía no estaba claramente definida. En estas poblaciones de pacientes más difíciles de tratar, se procedía a la adición de ribavirina al régimen terapéutico y/o al

alargamiento de la duración del tratamiento, con el objetivo de garantizar una adecuada efectividad, a expensas de empeorar el perfil de seguridad (48).

En este contexto, en el que se disponía de regímenes de tratamiento efectivos, el desafío terapéutico de los AAD fue la optimización de la terapia, con el objetivo de mejorar la seguridad y tolerabilidad. Para ello, se desarrollaron estrategias de simplificación que debían ser efectivas en todos los pacientes, incluidos aquellos más difíciles de tratar, muchas veces menos representados en los ensayos clínicos. Estas estrategias se basaban principalmente en el acortamiento de la duración de la terapia y la optimización de la seguridad mediante la retirada de la ribavirina de los regímenes de tratamiento.

La primera estrategia de simplificación que se realizó en los pacientes sin cirrosis fue con el régimen sofosbuvir/ledipasvir (65). Los resultados del ensayo ION-3 mostraron que la duración del tratamiento podía reducirse a 8 semanas sin comprometer la eficacia (RVS 94%) en pacientes sin cirrosis, aunque un análisis post-hoc mostró que esta estrategia era más efectiva en los pacientes con una carga viral basal del VHC inferior a 6 millones de copias/ml.

En los pacientes cirróticos, la primera estrategia de simplificación se realizó con el régimen ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir en infección por el genotipo 1b y cirrosis compensada. Esta combinación constituía uno de los regímenes antivirales preferentes aprobados por las agencias europea y americana para el tratamiento de la infección por el genotipo 1 del VHC. Inicialmente, para asegurar una correcta eficacia en los pacientes cirróticos compensados, era necesario añadir ribavirina al régimen antiviral, tal y como mostraron los resultados del ensayo clínico fase III TURQUOISE II (66). Sin embargo, con la publicación posterior de los resultados del ensayo clínico TURQUOISE III, en el que los 60 pacientes con infección por el VHC genotipo 1b y cirrosis compensada alcanzaron la RVS12, se mostró que no era necesaria la adición de ribavirina al régimen (67). Tras estos resultados, se procedió a la modificación de la ficha técnica del producto y a la actualización de las guías de práctica clínica, y se retiró la ribavirina en esta población de pacientes (19,57).

1.3. ABORDAJE SANITARIO DE LA HEPATITIS C

El año 2015 fue trascendental para los pacientes con infección por el VHC. La aparición en el mercado de los nuevos fármacos AAD (simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir, sofosbuvir/ledipasvir y ombitasvir/paritaprevir/r±dasabuvir), más eficaces, seguros y mejor tolerados que los tratamientos anteriores, vislumbró un cambio radical en el abordaje de la enfermedad.

A pesar del contexto de crecimiento del gasto sanitario y de crisis económica del momento, en marzo de 2015 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicó el *Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C del Sistema Nacional de Salud (PEAHC)* (49). Este plan entró en vigor el día 1 de abril de 2015, y supuso un impulso definitivo en el tratamiento de la hepatitis C en España. El PEAHC establecía que todos los pacientes con infección por el VHC debían ser considerados candidatos a tratamiento con los AAD, aunque inicialmente se puso en marcha con una financiación destinada a abordar los casos más graves de la enfermedad.

En el PEAHC, cuyo objetivo era disminuir la morbi-mortalidad causada por el VHC, se recogían las líneas estratégicas para el abordaje de la hepatitis C, en consonancia con las políticas de prevención, diagnóstico y tratamiento implementadas a nivel internacional y regional en nuestro país. Dado que la información en práctica real sobre la efectividad de los nuevos AAD disponible en aquel momento era insuficiente, se definieron actuaciones para la valoración de la magnitud del problema, el acceso en condiciones de igualdad efectiva a los nuevos fármacos y la monitorización de la efectividad terapéutica de los mismos. Además, se realizaría un seguimiento sistematizado que permitiera evaluar el grado de implantación de las mismas y de los resultados obtenidos.

Complementariamente a este plan, el Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) estableció como objetivo tratar a todos los pacientes con infección por el VHC y grado de fibrosis hepática moderada-grave (F2, F3 y F4) en un periodo máximo de 2 años. Para ello, la Consejería de Sanidad fue emitiendo recomendaciones de uso de los AAD disponibles, según criterios actualizados de coste-efectividad, que permitieran seleccionar el fármaco más eficiente para cada tipo de paciente. Además, la solicitud del tratamiento se realizaba a través de una base de datos electrónica (Registro de Utilización de Agentes Antivirales de Acción Directa del Virus de la Hepatitis C, RUA-VHC), donde se fueron recogiendo los tratamientos iniciados en la Comunidad de Madrid, incluyendo datos basales y de seguimiento de los pacientes. De esta manera, hasta mediados de 2016, los tratamientos se limitaban a pacientes con fibrosis significativa, enfermedad extrahepática por VHC o con riesgo elevado de transmisión. Desde de mediados de 2016 se fue ampliando a pacientes con grados de fibrosis más leves.

Con la publicación de *El Libro Blanco de la Hepatitis C la Comunidad de Madrid* se definió la planificación estratégica de las intervenciones a desarrollar durante el periodo 2016-2019, con el fin de disminuir la morbi-mortalidad por la infección del VHC (17). Asimismo, contempló la evaluación y seguimiento del PEAHC en el ámbito territorial de su competencia de forma pormenorizada y transparente. Para su elaboración se constituyeron grupos de trabajo en los que participaron profesionales de diferentes unidades directivas de la Consejería de Sanidad y del SERMAS, así como de centros hospitalarios, y asociaciones de pacientes afectados por hepatitis C.

Esta participación ciudadana y de los profesionales constituyó una de las fortalezas del proyecto, ya que permitió definir e incorporar estrategias e intervenciones a partir de sus opiniones y propuestas. La incorporación en la terapéutica de nuevos fármacos antivirales y la generación de evidencia derivada de la utilización de estos regímenes en la práctica real, dio lugar a que, en junio de 2017, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicara una actualización del PEAHC. Concretamente, se llevó a cabo una actualización de la línea estratégica 2, con el objetivo de definir los criterios científico-clínicos que permitieran establecer una adecuada estrategia terapéutica en el uso de los ADD en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (50). Se incorporaron dos nuevos regímenes antivirales (grazoprevir/elbasvir y sofosbuvir/velpatasvir) y se posicionaron junto con los ya disponibles, en base a las indicaciones y condiciones de los fármacos, recogidas en sus fichas técnicas e informes de posicionamiento terapéutico, y a sus resultados de eficacia y seguridad derivados de la evidencia científica disponible. Para establecer el orden de preferencia de las recomendaciones de tratamiento en función del genotipo viral y grado de lesión hepática se siguieron los criterios de duración de tratamiento, necesidad de ribavirina y grado de evidencia y recomendación.

Finalmente, los últimos AAD desarrollados (glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) se incorporaron al PEAHC en noviembre de 2017. Estos regímenes, pangénóticos, bien tolerados y con pautas cortas de tratamiento, incrementaron ampliamente el abanico de posibilidades de tratamiento de los pacientes.

1.3.1. Continuidad asistencial de los pacientes

En el proceso asistencial, la continuidad supone la percepción, por parte de los pacientes, de una atención integrada, coherente, continua, sin fragmentaciones, repeticiones u omisiones y con referentes asistenciales en cada ámbito identificados y coordinados entre sí (17). Para que dentro de este proceso de asistencia sanitaria se lleve a cabo un adecuado control de la morbilidad producida por la infección del VHC se requiere la participación de múltiples actores. Entre ellos se incluyen a la población general, grupos poblacionales concretos con riesgo incrementado, profesionales sanitarios, así como el concurso imprescindible de los pacientes afectados por la enfermedad y su entorno.

Para garantizar esta continuidad asistencial, a nivel nacional, el PEAHC diseñó 4 líneas estratégicas para el abordaje eficiente de la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con infección por el VHC (49). Concretamente, la línea 3 del PEAHC insta a impulsar la coordinación de todos los agentes implicados en la atención a las personas con esta enfermedad,

para garantizar la equidad en el acceso a los tratamientos, la calidad científico-técnica, la efectividad, la seguridad del paciente y su participación activa en el proceso de atención.

En la Comunidad de Madrid, la línea estratégica 4 del *Libro blanco de la Hepatitis C de la Comunidad de Madrid*, definida por el Observatorio de la Hepatitis C y coordinada por la Subdirección General de Continuidad Asistencial, aborda este problema (17). Dicha línea, definida como “Coordinación y continuidad asistencial en la atención a pacientes con infección por el virus de la hepatitis C”, presenta como objetivos generales garantizar la adecuación de la atención a los pacientes desde el inicio de la enfermedad, así como el acceso al tratamiento más adecuado, y dar continuidad y coherencia a todo el proceso asistencial, para asegurar la accesibilidad, calidad, equidad, efectividad y seguridad de los tratamientos. Para alcanzar estos objetivos, se definió una ruta asistencial del paciente con infección por el VHC que diera respuesta a sus necesidades en cada momento de la evolución de su cuadro clínico y su etapa vital (Figura 4).

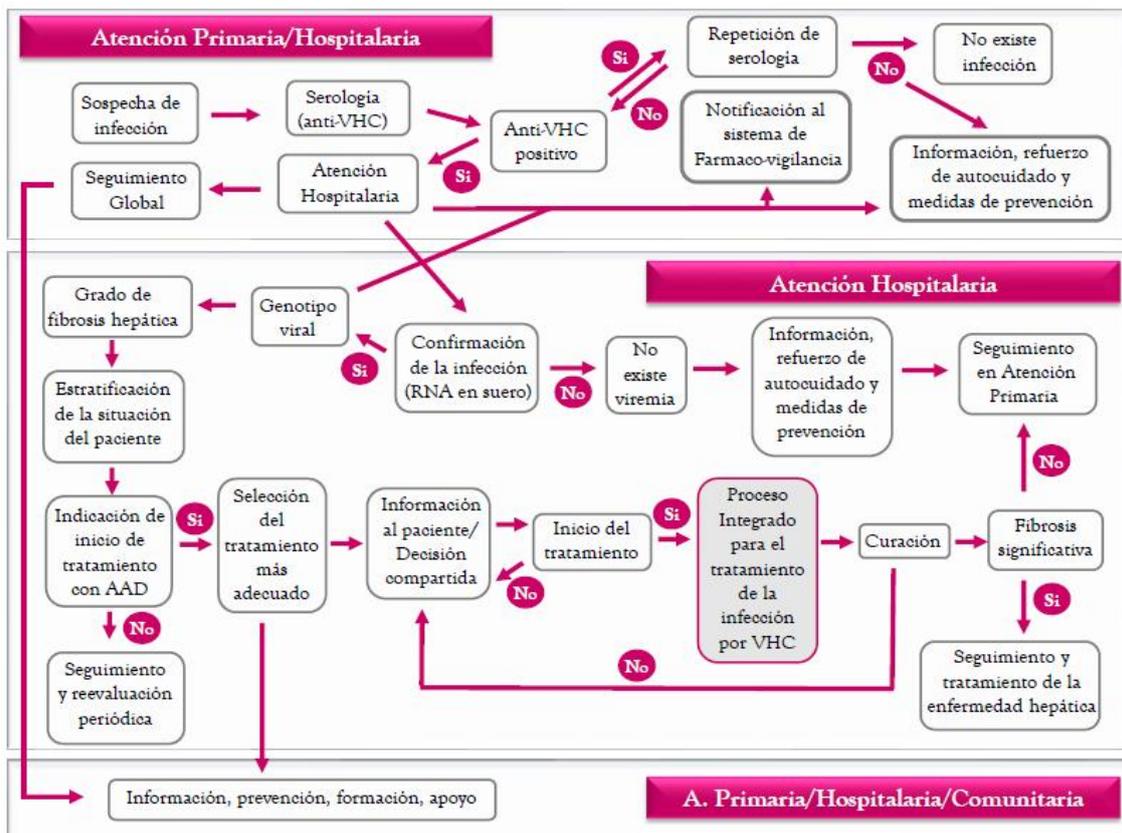


Figura 4. Ruta asistencial del paciente con infección por el virus de la hepatitis C. Fuente: elaboración propia a partir de El libro Blanco de la Hepatitis C de la Comunidad de Madrid (17).

Dentro de esta línea, se diseñó el Proceso Asistencial Integrado para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC en la Comunidad de Madrid, con el objetivo de definir y garantizar la coordinación asistencial. Este proceso se basa en la premisa de que la prescripción de AAD es uno

de los puntos más críticos para la seguridad del paciente, debido al riesgo de interacciones medicamentosas o contraindicaciones. Su objetivo principal es potenciar el uso de herramientas de ayuda para la detección de interacciones y la comunicación interprofesional entre ámbitos asistenciales para minimizar los potenciales errores y riesgos de medicación en la transición clínica del paciente. El registro de utilización de agentes antivirales para el virus de la hepatitis C ayuda al seguimiento y monitorización más riguroso de los pacientes atendidos en las consultas, y a la participación conjunta y coordinada de los profesionales, tanto médicos y farmacéuticos de atención hospitalaria y primaria.

1.3.2. Papel del farmacéutico

El Proceso Asistencial Integrado para el tratamiento de pacientes con infección por el VHC recoge la figura del farmacéutico de hospital como una pieza fundamental, integrada con el resto de profesionales sanitarios, para alcanzar el consenso en el uso seguro y eficiente de los AAD y conseguir una optimización de la terapia mediante una atención integral al paciente.

Concretamente, el Anexo 2 de la línea estratégica 3 del *Libro Blanco de la Comunidad de Madrid* (17), “Garantizar el tratamiento más adecuado para cada paciente”, recoge que el seguimiento farmacológico de los pacientes debe realizarse por farmacéuticos especialistas en el tratamiento del VHC, al menos de forma mensual en cada dispensación, o con una periodicidad inferior si se determina importante para la vigilancia del cumplimiento u otros motivos. Así, los farmacéuticos especialistas son responsables de:

- La detección de reacciones adversas y notificación al Centro Regional de Farmacovigilancia.
- El refuerzo de las medidas destinadas al cumplimiento terapéutico y a la optimización de la adherencia.
- El manejo de posibles interacciones y comunicación con los médicos responsables del paciente.

El farmacéutico es el último escalón de la ruta asistencial del paciente, y la dispensación el previo a la administración del medicamento. Estos hechos posicionan al farmacéutico como una pieza clave para el manejo y mejora de la seguridad y calidad de la farmacoterapia.

1.4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE CON HEPATITIS C

1.4.1. Atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico

1.4.1.1. Atención farmacéutica

La atención farmacéutica surge como concepto a principios de la década de los 90 en respuesta a la elevada morbi-mortalidad por medicamentos, principalmente como consecuencia del incremento de la complejidad de las terapias farmacológicas y el aumento de la esperanza de vida de la población general. El concepto de atención farmacéutica fue definido por primera vez en 1990 por Hepler y Strand como “la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente” (68). Desde entonces, el concepto de atención farmacéutica ha ido evolucionando (69,70), hasta el momento actual, en el que se define como “la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de incrementar su efectividad, seguridad y eficiencia y contribuir a la obtención de mejores resultados en salud y calidad de vida” (71).

Con la atención farmacéutica se pretende potenciar las actividades asistenciales orientadas fundamentalmente al paciente, cuyo beneficio es el principal objetivo del ejercicio del farmacéutico como profesional sanitario. Para ello es necesario promover un modelo de implantación de atención farmacéutica que tenga como meta alcanzar la máxima aportación profesional en cada actividad, y la generalización del seguimiento farmacoterapéutico individualizado por el farmacéutico (71).

Dentro de la atención farmacéutica se distinguen actividades que podrían agruparse en el ámbito de la clínica, por estar orientadas a la asistencia al paciente en el manejo de los medicamentos. Son actuaciones como la indicación de medicamentos que no requieren prescripción médica, prevención de la enfermedad, educación sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico personalizado y todas las relacionadas con el uso racional del medicamento (71).

1.4.1.2. Seguimiento farmacoterapéutico

El Seguimiento Farmacoterapéutico Individualizado es “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación, 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” (71).

El seguimiento farmacoterapéutico es un elemento necesario de la asistencia sanitaria y debe estar integrado con los otros elementos. Este servicio es proporcionado para el beneficio directo del paciente y el farmacéutico es responsable directo ante éste de la calidad de la asistencia (71).

1.4.2. Dispensación a pacientes externos

La dispensación de medicamentos a pacientes externos constituye una de las actividades de atención farmacéutica que deben desempeñar los Servicios de Farmacia Hospitalaria. La Unidad de Dispensación a Pacientes Externos tiene como objetivo general la dispensación de medicamentos con un seguimiento adecuado, el desarrollo de técnicas de educación sanitaria e información y la promoción del uso racional de los medicamentos. Estas actuaciones tienen el fin de:

- Garantizar la correcta conservación de los medicamentos.
- Informar sobre el tratamiento farmacológico al paciente.
- Conseguir la adherencia al tratamiento.
- Detectar posibles incidencias o problemas relacionados con el medicamento.
- Evitar los errores asociados al uso de los medicamentos.
- Establecer el seguimiento farmacoterapéutico al paciente.
- Articular la comunicación e intercambio de información entre el farmacéutico y el equipo asistencial.
- Optimizar los recursos sanitarios disponibles.

El alto impacto presupuestario de los AAD y su perfil de seguridad limitado, que necesita un seguimiento farmacoterapéutico estrecho, han provocado que en España la legislación establezca que los tratamientos de la hepatitis C deban dispensarse en los hospitales (Resolución 14/03 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios – Ley 12/2001, de 21 de diciembre, de Ordenación Sanitaria de la Comunidad). Dicha necesidad queda reflejada en el PEAHC (49).

1.4.3. Cambio en el modelo de atención farmacéutica al paciente externo

Tradicionalmente, la organización de los Servicios de Farmacia Hospitalaria ha estado orientada hacia la gestión por procesos (selección, prescripción, validación, dispensación, administración y seguimiento), donde el farmacéutico tiene una visión fragmentada del paciente y centra sus esfuerzos en la atención farmacéutica del episodio agudo motivo del ingreso. La atención farmacéutica al paciente externo se limitaba inicialmente a la atención del paciente con infección por VIH, pues suponían más del 70% de los pacientes externos atendidos por los Servicios de Farmacia.

Posteriormente, los Servicios de Farmacia tuvieron que adoptar un modelo de atención farmacéutica más orientado hacia el paciente externo. Este cambio venía motivado principalmente por tres razones: el continuo incremento de pacientes crónicos que demandan una atención especializada y continuada por parte de los Servicios de Farmacia; la necesidad de mejorar la seguridad en el uso de los medicamentos, también a nivel ambulatorio; y la necesidad de incrementar la eficiencia de la prestación farmacéutica que reciben estos pacientes.

Demanda de atención farmacéutica por los Pacientes Externos

El aumento de la esperanza de vida, las mejoras en salud pública y atención sanitaria, así como la adopción de determinados estilos de vida han condicionado que el patrón epidemiológico actual dominante esté representado por las enfermedades crónicas (72). Como consecuencia de estos cambios demográficos y epidemiológicos, y de los avances terapéuticos, los Servicios de Farmacia han tenido que dar respuesta a una creciente demanda de servicios.

Concretamente, en las unidades de pacientes externos, la dispensación de medicamentos no ha dejado de aumentar desde principios de la década de los 90. En la actualidad abundan los Servicios de Farmacia Hospitalaria cuya actividad más importante son los pacientes externos, que constituyen entre el 45 y el 55% del gasto hospitalario. Este hecho brindó la oportunidad y la responsabilidad a los farmacéuticos especialistas de mejorar los sistemas de utilización de los medicamentos a los pacientes externos.

Para ello, los Servicios de Farmacia debían priorizar y asumir el liderazgo en el establecimiento de las actuaciones necesarias para mejorar la seguridad y la calidad de la asistencia. La presencia de programas de seguimiento farmacoterapéutico específicos para pacientes externos se considera un criterio clave en la calidad de los Servicios de Farmacia. Así, la Iniciativa 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) estableció como objetivo que en el 100% de los hospitales el farmacéutico proporcione atención farmacéutica continuada a los pacientes externos (73).

Seguridad en el uso de los medicamentos a nivel ambulatorio

Diversos estudios ponen de manifiesto que la morbilidad y la mortalidad producidas por los medicamentos son muy elevadas y que una de las causas más importantes son los errores que se producen durante su utilización en la práctica clínica (74-78).

La complejidad del denominado sistema de utilización de los medicamentos, que incluye los procesos de selección, prescripción, validación, dispensación, administración y seguimiento, es cada vez mayor, lo que conlleva más riesgo de que se produzcan errores y de que éstos, a su vez, causen eventos adversos a los pacientes. Asimismo, la falta de informatización del sector sanitario, su gran

segmentación, el creciente número de medicamentos de difícil manejo, junto con falta de comunicación abierta de los errores de medicación y sus causas, son factores que favorecen aún más a la aparición de errores (79).

Eficiencia de los tratamientos dispensados a los pacientes externos

A diferencia de lo que ha ocurrido con el gasto farmacéutico de atención primaria, el gasto farmacéutico hospitalario ha mantenido una tendencia creciente en los últimos años, y ha pasado a representar más del 50% del gasto en medicamentos.

Los factores que más han contribuido a este crecimiento son la mayor demanda por parte de una población más envejecida, con múltiples patologías y comorbilidades, la aparición de nuevos medicamentos de elevado coste como los AAD, las terapias biológicas y los antineoplásicos orales y el paso a dispensación hospitalaria de medicamentos de “diagnóstico hospitalario” que antes se dispensaban en las oficinas de farmacia.

En respuesta al creciente gasto farmacéutico debido a los pacientes externos, el *Plan de Actuación Sanitaria* del SERMAS estableció un programa de seguimiento de indicadores farmacoeconómicos para las patologías de mayor coste, y definió objetivos de coste paciente-año para la mayoría de ellas.

En este contexto, los farmacéuticos de hospital tienen la misión de contribuir a mejorar la eficiencia de la farmacoterapia de los pacientes externos, de forma que se obtenga la máxima rentabilidad en términos de salud.

Para lograr este objetivo es fundamental que los farmacéuticos, integrados con el resto de profesionales sanitarios, trabajen en la selección y protocolización de los medicamentos para estas patologías de elevado coste, según criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y coste. Además, deben asistir al resto de profesionales para que los tratamientos dispensados se adecúen a estos mismos criterios y evaluar los resultados en salud que se obtienen en la práctica clínica diaria.

Siguiendo esta línea, en 2012, la SEFH desarrolló el Plan Estratégico sobre *Atención Farmacéutica al Paciente Crónico* (80), con el objetivo de poner en marcha acciones enfocadas a la mejora en la atención de este tipo de pacientes, fomentar la cooperación entre los distintos Servicios de Farmacia y agentes intra y extra hospitalarios y favorecer el cambio cultural entre los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria. De esta forma, los Servicios de Farmacia debían implicarse activamente en la gestión del paciente crónico y contribuir al posicionamiento de la farmacia hospitalaria como polo de excelencia dentro de la organización del hospital.

1.4.4. El Hospital General Universitario Gregorio Marañón

El Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) es uno de los grandes hospitales del Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid, que atiende a una población de 350.000 habitantes. Dispone de más de 1.200 camas instaladas (de las cuales 145 son pediátricas), 34 quirófanos para actividad programada y 5 para urgentes. El hospital se completa con los Centros de Especialidades de Hermanos Sangro y Moratalaz, así como los Centros de Salud Mental de Retiro y Moratalaz.

El HGUGM es hospital de referencia en atención especializada de la antigua Área 1, Obstetricia y Ginecología de urgencias y Pacientes de Alto Riesgo también de la antigua Área 2. Dentro del programa de *Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud*, el HGUGM tiene acreditaciones en: trasplante cardiaco infantil, asistencia integral del neonato con cardiopatía congénita y del niño con cardiopatía congénita compleja, asistencia integral del adulto con cardiopatía congénita, cirugía reparadora compleja de válvula mitral, cirugía reparadora del ventrículo izquierdo en adultos, cardiopatías familiares, enfermedades raras que cursan con trastorno del movimiento, tumores germinales de riesgo alto e intermedio y resistentes a quimioterapia de primera línea, sarcomas y otros tumores musculoesqueléticos del adulto, tumores renales con afectación vascular y eritropatología hereditaria en adultos y niños. Además, cuenta con una unidad de referencia en la atención de pacientes con patologías hepáticas, así como en infección por el VIH. En 2015, año de inicio de este proyecto, atendió 48.000 ingresos, 238.500 urgencias, 904.000 consultas externas y realizó 31.000 intervenciones quirúrgicas.

1.4.4.1. El Servicio de Farmacia Hospitalaria

El Servicio de Farmacia Hospitalaria es un servicio central del hospital, integrado funcional y jerárquicamente en el mismo, cuya misión es contribuir a mejorar la salud y la calidad de vida de la población, mediante una prestación farmacéutica efectiva, segura y eficiente, en un marco de asistencia integral y continua. Por la naturaleza mixta de su cometido profesional, centro gestor del gasto y unidad asistencial, se relaciona estrechamente con los servicios clínicos del hospital, con los órganos de gobierno del mismo y con los pacientes.

El Servicio de Farmacia del HGUGM se caracteriza por ser un servicio altamente especializado, de reconocido prestigio nacional e internacional por su capacidad innovadora y con intensa vocación docente e investigadora.

La cadena del valor del Servicio de Farmacia tiene dos partes diferenciadas pero coordinadas: la asistencia técnica para el uso del medicamento y la cadena logística desde su adquisición hasta la administración/dispensación al paciente.

Por un lado, la asistencia técnica incluye actividades de gestión clínica de la farmacoterapia como la evaluación, selección y protocolización del uso de medicamentos, la asistencia en la prescripción y la información de medicamentos a los pacientes. Asimismo, el Servicio de Farmacia desarrolla otras actividades, que incluyen programas de atención farmacéutica y mejora de la eficiencia, estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos, y actividades de farmacovigilancia, gestión de riesgos y uso seguro de medicamentos.

Por otro lado, el Servicio de Farmacia es responsable de la cadena logística del medicamento, desde la gestión de adquisiciones, gestión de consumos y seguimiento presupuestario, hasta la elaboración y dispensación de medicamentos a pacientes hospitalizados, ambulantes y externos.

Su cartera de servicios incluye, por tanto, actividades de gestión, actividades de evaluación e información de medicamentos y actividades de atención farmacéutica, en las que la implicación del farmacéutico hospitalario conlleva la integración activa en el equipo asistencial y la coordinación con otros niveles asistenciales (Tabla 5).

Tabla 5. Cartera de Servicios del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

AREA DE GESTIÓN		EVALUACIÓN E INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gestión de adquisiciones, gestión de stock ▪ Gestión de consumos y seguimiento presupuestario ▪ Gestión del Servicio 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluación de medicamentos ▪ Selección y protocolización de medicamentos ▪ Realización de estudios de utilización y evaluación de resultados en salud ▪ Gestión de Riesgos: <ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Notificación de eventos adversos y seguimiento por paciente ▪ Programas educativos de prevención de reacciones adversas a medicamentos ▪ Alertas y retiradas de medicamentos y productos sanitarios Programas de gestión de riesgos y uso seguro de los medicamentos y productos sanitarios: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Programas educativos de prevención de errores ▪ Realización de estudios sobre errores ▪ Programas de notificación de errores 		
ATENCIÓN FARMACÉUTICA				
ASISTENCIA A LA PRESCRIPCIÓN	ELABORACIÓN	DISPENSACIÓN	INFORMACIÓN A PROFESIONALES/PACIENTES	SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Asesoramiento e información a profesionales ▪ Validación de la prescripción ▪ Servicios especiales: estudio farmacocinético y farmacogenético 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formulaciones no estériles magistrales y normalizadas ▪ Formulaciones estériles magistrales y normalizadas ▪ Mezclas intravenosas ▪ Nutrición Parenteral ▪ Citotóxicos ▪ Reenvasado 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes hospitalizados ▪ Pacientes externos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Información a profesionales ▪ Información a pacientes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacientes hospitalizados ▪ Pacientes externos
DOCENCIA PRE Y POSTGRADO E INVESTIGACIÓN				

El Servicio tiene un compromiso patente con la mejora de la calidad asistencial, formulado de manera explícita como línea estratégica del Servicio, y puesto de manifiesto entre otras acciones con la certificación por la norma UNE-ISO 9001:2008, la norma UNE-ISO 14001:2004 y la obtención del Sello de Excelencia Europea EFQM (Sello 500+). De acuerdo con las directrices de estas normas, el Servicio de Farmacia ha planificado e implantado un proceso de seguimiento, medición, análisis de resultados y mejora continua para cada uno de sus objetivos y factores clave de éxito. Cuenta con un cuadro de mando de indicadores, que permiten su medición y evaluación de forma sistemática. La estructura estratégica del Servicio de Farmacia del HGUGM, actualizada en 2017, se describe en el [Anexo 1](#).

Como reconocimiento a su labor, en el año 2012, el Servicio obtuvo el Premio a la Excelencia y Calidad del Servicio Público de la Comunidad de Madrid, y, en el año 2017, fue designado como el servicio con mejor reputación de España en su especialidad por el Monitor de Reputación Sanitaria (Merco).

1.4.4.2. Modelo de atención farmacéutica del Servicio de Farmacia del HGUGM

El Servicio de Farmacia del HGUGM dispone de un modelo de atención farmacéutica en el que los farmacéuticos especialistas están organizados por áreas de conocimiento, para ofrecer así una asistencia integral y continuada a los pacientes. En este modelo, cada farmacéutico clínico realiza una atención farmacéutica continuada, independientemente del ámbito asistencial en el que se encuentre el paciente (ingresado, ambulante y externo). Además, adquiere la responsabilidad de la gestión logística, económica, de calidad e investigación relacionada con su área de conocimiento.

A continuación se describen las distintas actividades de atención farmacéutica que desempeña el Servicio de Farmacia del HGUGM en relación al paciente externo:

- Asistencia a la prescripción. Los farmacéuticos asesoran al médico en la prescripción y comprueban su adecuación a la política de medicamentos del hospital, y a las características individuales y situación clínica del paciente. El HGUGM cuenta con una herramienta de prescripción electrónica asistida (Farhos®, Visual Limes, España) para el 100% de los pacientes atendidos en el hospital, siendo todos los tratamientos revisados por un farmacéutico de forma previa a la dispensación. En el momento de inicio de este proyecto, el 100% de las prescripciones a pacientes externos se realizaba utilizando esta tecnología, que genera una receta para el paciente.
- Elaboración. En la Unidad de Formulación Magistral del Servicio de Farmacia se realiza la elaboración y control de calidad de las fórmulas magistrales necesarias para el tratamiento de los pacientes externos atendidos en el hospital.

- Dispensación de medicamentos. La dispensación se realiza una vez el farmacéutico ha validado el tratamiento y se lleva a cabo mediante un sistema robotizado integrado con la prescripción electrónica asistida y los sistemas de información del Servicio de Farmacia.
- Información a pacientes. En el momento de la dispensación, el farmacéutico informa al paciente en la consulta de atención farmacéutica con el fin de asegurar la correcta administración, adherencia, manejo de toxicidades y/o interacciones, y fomentar la corresponsabilidad en el resultado del tratamiento.
- Seguimiento farmacoterapéutico. El farmacéutico realiza una monitorización exhaustiva y continua de la farmacoterapia del paciente para confirmar la idoneidad de la misma conforme con su evolución clínica y evalúa los resultados en salud obtenidos.

Concretamente en el ámbito del paciente externo, el Servicio de Farmacia ofrece una oferta de servicios específicos según niveles de riesgo, con el objetivo de dirigir mayores esfuerzos hacia la atención de los pacientes con patologías de atención especializada más complejas y obtener el mayor valor añadido de la intervención del farmacéutico de hospital (81). De esta manera, los pacientes atendidos en nuestro Servicio se clasifican en 3 niveles de atención:

- Nivel I: se realiza la validación de la prescripción médica y la dispensación de los medicamentos. En este nivel se incluyen las patologías de menor riesgo, como son la insuficiencia renal y la esclerosis lateral amiotrófica. No obstante, en caso de sospecha de un problema relacionado con el medicamento, falta de adherencia al tratamiento o si el paciente solicita ser atendido en la consulta de atención farmacéutica, se pasa automáticamente a un nivel de atención II.
- Nivel II: se realiza la validación de la prescripción, dispensación de los medicamentos, información personalizada al paciente (oral y escrita) y seguimiento farmacoterapéutico en la consulta. En este nivel se incluyen las patologías de mayor riesgo, como son: VIH, artropatías, enfermedad inflamatoria intestinal, hipertensión pulmonar, hipercolesterolemia familiar heterocigótica, esclerosis múltiple, trasplante de órgano sólido, hepatitis B y pacientes con patología oftalmológica.
- Nivel III: similar al nivel II, con seguimiento proactivo en domicilio, bien mediante contacto telefónico o programa de telemedicina. Los pacientes con infección por el VHC, neoplasia (sólida o hematológica) y los pacientes prequirúrgicos se incluyen directamente en este nivel. Para el resto de patologías, la decisión de pasar a este nivel de atención es tomada conjuntamente por el farmacéutico y el paciente.

En el modelo de nivel I la dispensación de los medicamentos la realiza el personal auxiliar de enfermería. En el modelo de nivel II/III la realiza el farmacéutico en la consulta de atención farmacéutica.

En cualquier caso, independientemente del nivel de atención farmacéutica que se realice a un paciente concreto, el farmacéutico siempre:

- Está integrado en el equipo asistencial para la evaluación de sus resultados en salud.
- Facilita información básica sobre los tratamientos relacionados con patologías crónicas y realiza educación sanitaria no relacionada con el medicamento (vida saludable, dieta, cumplimiento terapéutico, responsabilidad) a través de trípticos y posters educativos.
- Está a su disposición, junto con el trabajador social en caso necesario, para facilitar información y apoyo sobre la tramitación administrativa de los tratamientos.

La **Figura 5** describe el ámbito de actuación para cada uno de los tres niveles de atención farmacéutica al paciente externo definidos previamente.



Figura 5. Niveles de atención farmacéutica al paciente externo definidos en el modelo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

1.4.4.3. El Servicio de Farmacia del HGUGM en la atención al paciente con hepatitis C

La revolución clínica y social que supuso la incorporación de los AAD a la terapéutica impulsó a los hospitales a desarrollar nuevas formas de gestión clínica que garantizaran la calidad en el uso de estos nuevos fármacos y permitiera dar respuesta a la llegada masiva de los pacientes a las consultas. Concretamente en nuestro hospital, en el momento del inicio de este estudio, se preveía que se iba

a atender a más del 10% de los pacientes con hepatitis C de la Comunidad de Madrid y a más del 1,5% a nivel nacional.

La elevada complejidad y heterogeneidad de los pacientes con infección por el VHC hizo que fuera uno de los colectivos que más podían beneficiarse de un seguimiento farmacoterapéutico más exhaustivo. Los pacientes con infección por el VHC iban a ser tratados con unos fármacos de reciente comercialización, sin disponerse todavía de suficiente información sobre su efectividad y seguridad, la cual podría estar limitada por numerosas interacciones (19). Dentro del modelo actual de atención farmacéutica de nuestro Servicio de Farmacia, esta patología fue valorada con el máximo nivel de riesgo, por lo que se asignó el nivel III de atención farmacéutica.

Además, el elevado impacto presupuestario asociado a la llegada de los AAD (que variaba inicialmente entre 10.000 y 50.000€ por paciente) impulsó a los hospitales a desarrollar nuevas formas de gestión que garantizaran un uso eficiente de estos nuevos fármacos. En esta línea, los farmacéuticos de hospital tenían la misión de contribuir a mejorar la eficiencia de la farmacoterapia mediante la selección y protocolización de los AAD según criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y coste. Como miembros del equipo multidisciplinar, también debían asistir al resto de profesionales para que los tratamientos dispensados se adecuaran a estos mismos criterios.

Finalmente, era fundamental proporcionar resultados en salud de los AAD en condiciones de práctica real, para ayudar a extraer recomendaciones sobre la terapia más óptima en todas las poblaciones de pacientes.

Estos factores impulsaron al Servicio de Farmacia del HGUGM a desarrollar un Programa de Atención Farmacéutica Especializada en Hepatitis C que garantizara la calidad en el uso de los AAD en todas las poblaciones mediante un seguimiento farmacoterapéutico individualizado y exhaustivo.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La irrupción de los AAD contra la hepatitis C junto con el elevado número de pacientes candidatos a recibir estos tratamientos han hecho necesaria la implantación de programas de atención farmacéutica especializada que permitan garantizar su uso seguro y eficiente, y optimizar la terapia. A través de estos programas, el farmacéutico participa de forma directa en la mejora de la calidad de la farmacoterapia, al ofrecer una atención completa y un seguimiento farmacoterapéutico individualizado y exhaustivo.

Además, la mejoría en el pronóstico de los pacientes con infección por el VHC observada en los ensayos clínicos fue de tal magnitud, que se generó una demanda de tratamiento urgente, en muchas ocasiones sin que hubiera dado tiempo a disponer de evidencia científica sólida que garantizara el uso adecuado de los AAD en todas las poblaciones de pacientes. Este hecho cobraba especial importancia en la población de pacientes cirróticos, menos representada en los ensayos clínicos y en la que los porcentajes de efectividad de los regímenes antivirales continuaban siendo inferiores a los de los no cirróticos. Por ello, fue necesario diseñar estrategias de tratamiento que permitieran aumentar la efectividad, aunque muchas veces se produjera a expensas de un empeoramiento de la seguridad. De esta manera, el último reto ha sido el desarrollo de estrategias de optimización, que permitieran simplificar el tratamiento para la mejora la seguridad sin comprometer la efectividad de la terapia.

El farmacéutico especialista, a través del seguimiento farmacoterapéutico individualizado de los pacientes, se posiciona como un agente activo cuya misión es también evaluar la efectividad terapéutica y seguridad de los AAD y disponer de resultados en salud en práctica real, con el fin de validar los datos de eficacia y seguridad publicados en los ensayos clínicos. Además, esta actividad debe llevarse a cabo en todas las poblaciones de pacientes, incluso en aquéllas menos representadas en los ensayos y más difíciles de tratar, así como con las nuevas estrategias de tratamiento. En estas últimas, la evaluación farmacoterapéutica cobra vital importancia ya que, en muchas ocasiones, todavía no se dispone de una evidencia sólida que avale su uso.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo general

Evaluar el impacto de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada al paciente con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con antivirales de acción directa, dirigido a optimizar los resultados en salud en todas las poblaciones de pacientes.

2.2.2. Objetivos específicos

1. Describir el diseño e implantación de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada para pacientes con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con antivirales de acción directa en un hospital terciario.
2. Evaluar el impacto del Programa de Atención Farmacéutica Especializada en la calidad de la terapia mediante las intervenciones realizadas por el farmacéutico.
3. Describir los resultados en salud alcanzados por los pacientes con los antivirales de acción directa, en términos de efectividad y seguridad.
4. Evaluar la efectividad y seguridad de la combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir sin ribavirina durante 12 semanas en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1b y cirrosis compensada. Analizar las interacciones entre este régimen antiviral y el tratamiento concomitante.
5. Evaluar la eficiencia del Programa de Atención Farmacéutica Especializada.
6. Analizar la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida.

2.1. JUSTIFICATION

The advent of DDA against hepatitis C, as well as the high number of patients who are candidates for these treatments have made it necessary to implement specialized pharmaceutical care programs to ensure its safe and efficient use and optimize therapy. Through these programs, the pharmacist directly participates in the improvement of the quality of pharmacotherapy, by offering complete care and an individualized and comprehensive pharmacotherapeutic follow-up in optimal quality and safety conditions.

This great advance in therapeutics has suddenly triggered that all patients with HCV infection should be considered candidates for treatment with DAA. However, this new scenario generated such a big demand for healthcare that it has promoted the use of DAA in some patient populations in which their effectiveness and safety were still not clearly defined. Even sometimes, it was not known with certainty what the best regimen to follow was.

On the other hand, the improvement in the prognosis of patients with HCV infection observed in clinical trials was of such magnitude that a demand for urgent treatment was generated, in many cases without solid scientific evidence that guarantees the proper use of DAA in all patient populations. This fact was especially important in cirrhotic patients, who were less represented in clinical trials. In these cases, the effectiveness percentages of antiviral regimens continued to be lower than those of non-cirrhotic patients. Therefore, it was necessary to design treatment strategies that would increase the effectiveness, although it often occurred at the expense of a worsening of safety. In this way, the last challenge of DDA has been the development of optimization strategies, which allowed simplifying the treatment to improve safety without compromising effectiveness.

The specialist pharmacist, through individualized pharmacotherapeutic monitoring, is positioned as an active agent whose mission is also to assess the therapeutic effectiveness and safety of DDA and to provide health results in actual practice, which allow validating its efficacy and safety data published in clinical trials. In addition, this activity should be carried out in all patient populations, including those less represented in trials and more difficult to treat, as well as in new treatment strategies. In the latter, the pharmacotherapeutic evaluation becomes vital because, in many cases, there is still no solid evidence to support its use.

2.2. OBJECTIVES

2.2.1. Main objective

To evaluate the impact of a Comprehensive Pharmaceutical Care Program for hepatitis C virus infected patients treated with direct-acting antivirals, aimed at optimizing health outcomes in all patient populations.

2.2.2. Specific objectives

7. To describe the design and the implementation of a Comprehensive Pharmaceutical Care Program for hepatitis C virus infected patients treated with direct-acting antivirals in a tertiary hospital.
8. To evaluate the impact of the Comprehensive Pharmaceutical Care Program on the quality of the therapy through the pharmacist`s interventions.
9. To describe the health outcomes achieved by patients treated with direct-acting antivirals, in terms of effectiveness and safety.
10. To evaluate the effectiveness and safety of the combination of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir without ribavirin for 12 weeks in adult patients with chronic infection with hepatitis C virus genotype 1b and compensated cirrhosis. To analyze the interactions between the antiviral regimen and the concomitant treatment.
11. To evaluate the efficiency of the Comprehensive Pharmaceutical Care Program.
12. To analyze the satisfaction of the patients with the Pharmaceutical Care received.

3. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

La metodología llevada a cabo en este trabajo para la consecución de los objetivos previamente descritos, así como los resultados obtenidos de los estudios realizados, queda descrita y detallada a lo largo de las publicaciones en diferentes revistas científicas. Dichas publicaciones se adjuntan a continuación, y tienen los siguientes títulos:

1. Mejora de la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C tratados con antivirales de acción directa: proyecto GRUviC.
 - Improving pharmacotherapy outcomes in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: the GRUviC project. Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Gimenez-Manzorro Alvaro, De Lorenzo A, Iglesias-Peinado I, Herranz A, Sanjurjo M, on behalf of the GRUviC Study Group. *International Journal of Clinical Practice*. 2017;71(8). JRC (2016): 2,14. Posición: segundo cuartil, Q2. Categoría: Medicine, General & Internal.
2. Doce semanas de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir sin ribavirina es un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con hepatitis C genotipo 1b y cirrosis compensada: resultados de una cohorte en práctica real.
 - Twelve weeks of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir without ribavirin is effective and safe in the treatment of patients with hcv genotype 1b infection and compensated cirrhosis: results from a real-world cohort study. Chamorro-de-Vega E, Gimenez-Manzorro Alvaro, Rodriguez-Gonzalez CG, Escudero-Vilaplana V, De Lorenzo A, Iglesias-Peinado I, Herranz A, Sanjurjo M, on behalf of the GRUviC Study Group. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018;17(3):235-241. JRC (2016): 3,44. Posición: primer cuartil, Q1. Categoría: Pharmacology & Pharmacy.

Antes de la presentación de las publicaciones, se ha procedido a resumir brevemente el objetivo, metodología y los resultados de cada uno de los artículos publicados, para facilitar el seguimiento del trabajo.

3.1. Mejora de la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C tratados con antivirales de acción directa: proyecto GRUviC.

Improving pharmacotherapy outcomes in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: the GRUviC project. Chamorro-de-Vega E, Rodriguez-Gonzalez CG, Gimenez-Manzorro Alvaro, De Lorenzo A, Iglesias-Peinado I, Herranz A, Sanjurjo M, on behalf of the GRUviC Study Group. *International Journal of Clinical Practice*. 2017;71(8). DOI: 10.1111/ijcp.12988.

3.1.1. Objetivo

El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada en la mejora de la calidad de la atención y en la optimización de los resultados en salud de los pacientes en tratamiento con AAD para la infección por el VHC.

3.1.2. Metodología

Se llevó a cabo un estudio cuasi-experimental que incluyó a los pacientes en tratamiento con AAD desde el 1 de abril de 2015 hasta el 30 de junio de 2016 en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Se constituyó el equipo GRUviC (GRUpo del Virus C), formado por facultativos especialistas en farmacia hospitalaria. En el seno de este equipo, se desarrolló e implementó un Programa de Atención Farmacéutica Especializada, que incluía: (a) protocolo de validación de las órdenes médicas con las recomendaciones específicas del SERMAS para la indicación y selección del tratamiento antiviral, (b) metodología para la detección y clasificación de las interacciones clínicamente relevantes entre el régimen antiviral y el tratamiento concomitante, (c) metodología para la detección y graduación de los eventos adversos, (d) protocolo de educación al paciente mediante información oral y escrita y (e) protocolo de entrevista clínica estructurada y documentación en la historia clínica electrónica.

La entrevista clínica estructurada y la dispensación del tratamiento se llevaron a cabo mediante un sistema de cita previa. Además, al finalizar el tratamiento, se ofrecía a los pacientes un servicio de telefarmacia mediante llamada telefónica para evitar el desplazamiento del paciente al servicio de farmacia.

Para evaluar el impacto del Programa de Atención Farmacéutica Especializada se definieron indicadores de calidad, efectividad, seguridad y costes:

- Los indicadores de calidad fueron el número total de consultas de atención farmacéutica para inicio y seguimiento del tratamiento, las intervenciones

farmacéuticas realizadas y aceptadas, la gravedad de los errores de medicación interceptados y el manejo de las interacciones y eventos adversos. También se evaluaron las consultas telefónicas realizadas por los pacientes y la satisfacción con la atención farmacéutica recibida.

- La efectividad del tratamiento se evaluó mediante el porcentaje de RVS12. Para la seguridad se utilizó la incidencia de eventos adversos, alteraciones analíticas y el porcentaje de discontinuación del tratamiento antiviral por toxicidad.
- Los indicadores de coste-efectividad fueron el porcentaje de pacientes con el régimen de tratamiento antiviral más coste-efectivo de acuerdo con las recomendaciones locales de selección de tratamiento para cada población específica, y el coste total de tratamiento. También se analizó el ahorro directo conseguido mediante las intervenciones farmacéuticas.

3.1.3. Resultados

Se incluyeron un total de 1.070 pacientes que recibieron al menos una dosis de un AAD. La mayoría de los pacientes eran cirróticos (44,4%), con infección por el genotipo 1 (79,4%) y no habían recibido tratamiento previo para la infección por el VHC (56,5%). El régimen antiviral más frecuentemente utilizado fue ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir (55,8%), seguido de sofosbuvir/ledipasvir (33,8%). La duración del tratamiento fue 12 semanas en el 75,1% de los pacientes, y se añadió ribavirina al régimen antiviral en el 43,7% de los casos. En la visita basal, los pacientes tenían 4,1 tratamientos concomitantes de media.

Durante el periodo de estudio, se llevaron a cabo 1.070 consultas de atención farmacéutica de inicio y 4.886 visitas de seguimiento a los pacientes. Se realizaron 327 intervenciones farmacéuticas en 319 pacientes, que fueron aceptadas por los prescriptores en un 99,4% de los casos. Un total de 299 (91,4%) intervenciones previnieron un error de medicación, de los cuales 193 (59,0%) podrían haber causado daño al paciente.

El principal motivo de intervención farmacéutica fue por la detección de interacciones farmacológicas entre los AAD y el tratamiento concomitante. Fueron identificadas un total de 921 interacciones en 538 pacientes, y fue necesaria la intervención del farmacéutico en 143 (15,5%). Concretamente, el farmacéutico evitó 35 contraindicaciones y 108 casos de interacción grave, que requirieron la interrupción o modificación de la dosis del tratamiento concomitante en 65 ocasiones. El régimen antiviral más frecuentemente implicado en las interacciones farmacológicas fue ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir (57,5% del total de interacciones) seguido de sofosbuvir/ledipasvir (39,3%). El mayor riesgo de interacción ocurrió con los agentes cardiovasculares (36,8%).

Los farmacéuticos participaron en el seguimiento de 2.913 eventos adversos grado I/II, y notificaron 106 tarjetas amarillas al Centro Español de Farmacovigilancia. Durante el desarrollo del programa se recibieron 268 consultas telefónicas (88,4% realizadas por los pacientes), principalmente relacionadas con información sobre interacciones y contraindicaciones (83,2%).

El porcentaje global de RVS12 fue 93,0% (IC95% 91,4-94,6). La RVS12 fue superior al 90% en todas las poblaciones, excepto en los pacientes con infección por el genotipo 3 (86,0%, IC95% 78,7-93,9), en los pacientes con cirrosis descompensada (81,1%, IC95% 69,7-92,6) y en los pacientes receptores de trasplante hepático (86,8%, IC95% 76,7-96,9).

El 85,5% de los pacientes sufrió algún evento adverso, aunque solamente fueron de grado 3/4 en el 7,6% de los casos. Un total de 11 pacientes (1,0%) discontinuaron el régimen antiviral por eventos adversos, 8 pacientes (0,7%) lo abandonaron por voluntad propia y 5 (0,5%) fallecieron durante el periodo de estudio por motivos no relacionados con el tratamiento antiviral. Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia (38,8%), seguido de fatiga (37,2%) y prurito (22,4%). La reducción de los niveles de hemoglobina fue más frecuente en pacientes que tomaban ribavirina (60,7% frente a 21,8%), que dio lugar a la reducción en la dosis en 181 pacientes (16,9%).

El gasto total correspondiente al tratamiento antiviral fue 18.279.225€ (17.083€ por paciente). Se seleccionó la terapia más coste-efectiva en el 93,1% de los pacientes. El ahorro directo conseguido mediante las intervenciones farmacéuticas, por el cambio a la terapia más coste-eficiente, fue 91.975€.

La satisfacción global de los pacientes con el Programa de Atención Farmacéutica fue 9,51 puntos sobre 10. Algunos de los aspectos mejor valorados fue la utilidad del servicio prestado y la calidad de la información proporcionada sobre el tratamiento.

3.1.4. Conclusiones

La implantación de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada para pacientes con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con AAD es una estrategia efectiva que garantiza una asistencia farmacoterapéutica de calidad, gracias a la optimización de la seguridad y la educación al paciente. La participación activa del farmacéutico en la mejora de la adherencia a las guías locales ha promovido la selección de la terapia más coste-efectiva en la mayoría de los casos.

Improving pharmacotherapy outcomes in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals: The GRUviC project

Esther Chamorro-de-Vega¹ | Carmen Guadalupe Rodriguez-Gonzalez¹  |
Alvaro Gimenez-Manzorro¹ | Ana de Lorenzo-Pinto¹ | Irene Iglesias-Peinado² |
Ana Herranz¹ | Maria Sanjurjo¹ | on behalf of the GRUviC Study Group^a

¹Pharmacy Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain

²Faculty of Pharmacy, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Correspondence

Carmen Guadalupe Rodríguez-González, Pharmacy Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, Spain.
Email: crgonzalez@salud.madrid.org

Summary

Background/objective: Pharmaceutical care is needed in hepatitis C virus (HCV)-infected patients treated with direct-acting antivirals (DAA). We describe the implementation of a comprehensive pharmaceutical care programme (CPCP) for HCV-infected patients treated with DAA in a tertiary-care hospital and provide data about health outcomes and costs.

Methods: Quasi-experimental study between 1 April 2015 and 30 June 2016. A group of hospital pharmacists collaborating on HCV infection implemented interventional measures for validation of drug prescriptions, detection of clinically relevant drug-drug interactions and adverse drug events (ADEs), and patient education. Quality, health and cost-effectiveness outcomes were evaluated.

Results: A total of 1070 patients were enrolled. Pharmacists made 327 interventions that led to the prevention of 299 (91.4%) medication errors, 16 of which were grade G-H (NCC MERP classification). The main reasons for the pharmacist's intervention were management of 143 drug-drug interactions. The overall sustained virologic response at week 12 posttreatment (SVR12) rate was 93.0% (95% CI 91.4-94.6). The SVR12 was higher than 90.0% in all populations, except in genotype 3 patients (86.0%, 95% CI 78.7-93.9), decompensated cirrhotic patients (81.1%, 95% CI 69.7-92.6) and transplant recipients (86.8%, 95% CI 76.7-96.9). ADEs occurred in 85.5% of the study patients, but only 1.0% (11 patients) experienced an ADE that led to premature discontinuation. The total cost of treatment was €18 279 225 (€17 083 per patient). The most cost-effective treatment was selected in 93.1% of patients.

Conclusions: The implementation of a CPCP developed by hospital pharmacists in patients treated with DAAs for HCV infection is an effective approach that improves patient safety and education. The active involvement of the pharmacist in improving adherence to local guidelines promoted the selection of the most cost-effective treatment in the majority of cases.

^aSee Appendix 1.

E. Chamorro-de-Vega and Carmen Guadalupe Rodriguez-Gonzalez are equally contributed to this article.

3.2. Doce semanas de ombitasvir/paritaprevir/r y dasabuvir sin ribavirina es un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con hepatitis C genotipo 1b y cirrosis compensada: resultados de una cohorte en práctica real.

Twelve weeks of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir without ribavirin is effective and safe in the treatment of patients with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis: results from a real-world cohort study. Chamorro-de-Vega E, Gimenez-Manzorro Alvaro, Rodriguez-Gonzalez CG, Escudero-Vilaplana V, De Lorenzo A, Iglesias-Peinado I, Herranz A, Sanjurjo M, on behalf of the GRUviC Study Group. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(3):235-241. DOI: 10.1080/14740338.2018.1424829

3.2.1. Objetivo

El objetivo de este trabajo fue analizar la efectividad y seguridad del régimen ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir durante 12 semanas sin ribavirina en adultos con infección por el genotipo 1b del VHC y cirrosis compensada, así como las interacciones entre el régimen antiviral y el tratamiento concomitante de los pacientes.

3.2.2. Metodología

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en una cohorte de pacientes que iniciaron tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir sin ribavirina durante 12 semanas entre el 1 de abril de 2015 y el 30 de junio de 2016. Fueron incluidos los pacientes con infección por el genotipo 1b del VHC y cirrosis compensada. Los pacientes con coinfección VIH/VHC, los portadores de trasplante hepático, los pacientes con cirrosis descompensada o aquéllos que hubieran recibido previamente un tratamiento libre de interferón para el VHC fueron excluidos del estudio.

Todos los pacientes fueron seguidos en las consultas de atención farmacéutica desde el inicio del tratamiento antiviral, cada 4 semanas durante el mismo y 12 semanas tras la finalización del tratamiento.

El grado de lesión hepática se definió basalmente mediante biopsia y se clasificó utilizando la escala Metavir o Ishak. En aquellos pacientes en los que no se disponía de biopsia, se realizó una elastografía hepática (FibroScan®), y se consideró cirrosis cuando el valor era ≥ 12.5 kPa. La clasificación Child-Pugh se utilizó para el estadiaje de la enfermedad hepática.

Durante el seguimiento de los pacientes se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas. La efectividad del tratamiento se evaluó mediante el porcentaje de RVS12 y la seguridad mediante la incidencia de eventos adversos, alteraciones analíticas y porcentaje de discontinuación del tratamiento antiviral por eventos adversos. Las interacciones farmacológicas entre el régimen

antiviral y el tratamiento concomitante de los pacientes se analizaron según la base de datos de la Universidad de Liverpool y la ficha técnica del producto. Se clasificaron en (a) interacciones clínicamente significativas que requieren monitorización estrecha, modificación de la dosis o de la pauta de administración y (b) contraindicaciones.

3.2.3. Resultados

Se incluyeron un total de 78 pacientes. El 43,6% eran varones con una media de edad de 65 años ($\pm 11,7$). La mayoría eran naïve (70,5%) al tratamiento antiviral con una mediana de valor del fibroscan de 16,6 Kpa (13,8-24,2). El 47,4% de los pacientes presentaban basalmente marcadores de disfunción hepática.

El porcentaje de RVS12 fue 96,1% (IC95% 89,2-99,2). Al final del tratamiento el 83,3% y el 94,5% de los pacientes tenían normalizados los valores de alanina transaminasa y aspartato transaminasa, respectivamente. También se observó una ligera mejora en los niveles medios de bilirrubina total (0,1 mg/dl) y en el recuento medio de plaquetas ($10 \times 10^3/\mu\text{L}$). Ningún paciente sufrió un fallo virológico durante el tratamiento o una recaída virológica tras el tratamiento (RNA del VHC detectable).

El 78,2% de los pacientes sufrió algún evento adverso, la mayoría de grado 1/2 (97,7%). En un paciente los eventos adversos condujeron a la retirada del tratamiento antiviral (descompensación de la cirrosis secundaria a sangrado gastrointestinal por varices esofágicas). Dos pacientes abandonaron voluntariamente el tratamiento por intolerancia (malestar general y astenia). Los eventos adversos más frecuentes fueron prurito (34,6%), seguido de fatiga (30,8%), insomnio (17,9%) y sequedad de piel (17,9%). La incidencia de alteraciones analíticas fue baja y de poca gravedad. Solamente un paciente sufrió hiperbilirrubinemia grado 3 en la semana 4 de tratamiento (que se resolvió a las 4 semanas tras la finalización del mismo). El cambio medio en los niveles de hemoglobina fue -0,15 g/dl. Ningún paciente necesitó transfusiones sanguíneas o administración de derivados de la eritropoyetina durante el tratamiento.

Durante el estudio, se detectaron un total de 86 interacciones en 43 pacientes (55,1%). Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados fueron los fármacos antihipertensivos (32,6%) y los que actúan a niveles del sistema nervioso central (14,6%). El 81,4% de las interacciones identificadas fueron clínicamente significativas y necesitaron una monitorización estrecha o modificación de la posología. En el 7,0% de los casos la interacción dio lugar a una contraindicación que requirió la suspensión del fármaco concomitante. En el 11,6% de las ocasiones la interacción se produjo con un alimento o planta medicinal de los que no se disponía suficiente evidencia en la literatura, por lo que la recomendación farmacéutica fue suspender el producto.

3.2.4. Conclusiones

El régimen de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir sin ribavirina administrado durante 12 semanas fue efectivo y seguro en pacientes con infección crónica por el genotipo 1b del VHC y cirrosis compensada. La incidencia de eventos adversos fue elevada, aunque la mayoría fueron leves por lo que fue muy bajo el porcentaje de discontinuación del régimen antiviral. No se detectaron eventos adversos relacionados con las interacciones farmacológicas.

ORIGINAL RESEARCH



Twelve weeks of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir without ribavirin is effective and safe in the treatment of patients with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis: results from a real-world cohort study

Esther Chamorro-de-Vega^{a*}, Alvaro Gimenez-Manzorro ^{a*}, Carmen-Guadalupe Rodriguez-Gonzalez^a, Vicente Escudero-Vilaplana^a, Ana De Lorenzo-Pinto^a, Irene Iglesias-Peinado^b, Ana Herranz-Alonso^a and Maria Sanjurjo Saezon behalf of the GRUvIC Study Group^a

^aPharmacy Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ^bFaculty of Pharmacy, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

ABSTRACT

Objective: To explore the effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir (OBV/PTV/r+DSV) for 12 weeks without ribavirin in adults with chronic HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis.

Methods: Observational study of a prospective cohort of adult patients with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis who received 12 weeks of OBV/PTV/r and DSV without ribavirin. Effectiveness was assessed by recording the percentage of patients achieving sustained virological response at week 12 post-treatment (SVR12). Safety outcomes were based on the incidence of adverse events.

Results: Seventy-eight patients were included. The SVR12 rate was 96.1% (95%CI 89.2–99.2). Adverse events were recorded in 78.0% of patients. Of these, 97.7% were grade 1/2. One patient discontinued treatment prematurely owing to adverse events. Eighty-six interactions were detected in 43 patients (55.1%). Overall, 81.4% of interactions required close monitoring, alteration of drug dosage, or timing of administration. In 7.0% of cases, the interactions arose from contraindications that required the suspension of the concomitant drug. In 11.6% of cases, medicinal plants or foods were withdrawn.

Conclusions: The simplified regimen of OBV/PTV/r+DSV administered for 12 weeks is effective and safe in patients with chronic HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis. No adverse reactions related to drug-drug interactions were recorded.

ARTICLE HISTORY

Received 24 October 2017
Accepted 3 January 2018

KEYWORDS

Hepatitis C virus; direct acting-antiviral; drug interactions; effectiveness; safety

1. Introduction

Genotype 1 is the most common genotype of hepatitis C virus (HCV) infection and accounts for 46–60% of cases worldwide [1]. Subgenotype 1b is the most prevalent in Europe (50%) and Spain (44%) [2]. Patients with advanced fibrosis and cirrhosis are the most difficult to treat, since they are underrepresented in clinical trials and treatments are associated with lower sustained virological response (SVR) rates and increased frequency of adverse events [3,4]. The incorporation of direct-acting antivirals (DAAs) has greatly improved the efficacy and tolerability of HCV treatment in this population. However, the fact that rates are still lower than in noncirrhotic patients has led to the addition of ribavirin and/or prolongation of treatment to ensure efficacy, thereby increasing the incidence of adverse events [5–10].

The second-generation DAA regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir (OBV/PTV/r + DSV) has been approved in many countries for the treatment of HCV genotype 1 infection. Results from a phase III clinical trial including 68 HCV genotype 1b patients with compensated cirrhosis showed an SVR at week 12 posttreatment (SVR12) of 98.5%

when this regimen was combined with ribavirin for 12 weeks [8]. However, more recent results from the small-scale study TURQUOISE III [11], which included HCV genotype 1b patients with compensated cirrhosis treated with OBV/PTV/r + DSV for 12 weeks, show that the addition of ribavirin might not be necessary, as SVR12 was achieved in 100% of patients.

The main limitation of using OBV/PTV/r + DSV is the risk of interactions with concomitant medication [12]. As ritonavir is a potent inhibitor of CYP3A4, OTV/PTV/r + DSV is frequently involved in drug interactions. PTV and ritonavir inhibit the transporters OATP and OCT1, which are used by drugs such as statins and angiotensin II receptor antagonists, thus potentially leading to the need for dose adjustment and/or clinical monitoring. Moreover, cirrhotic patients often have several comorbidities or advanced liver disease and may also take more drugs. Therefore, they require careful observation and management [13].

Evidence of OBV/PTV/r + DSV without ribavirin for 12 weeks in cirrhotic patients is scarce. We present a prospective cohort study evaluating the effectiveness and safety of the combination OBV/PTV/r + DSV for 12 weeks in adults with chronic HCV

CONTACT Alvaro Gimenez-Manzorro  alvaro.gimenez@salud.madrid.org

*These authors contributed equally to this work.

4. DISCUSIÓN

4.1. MODELO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA A LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC EN TRATAMIENTO CON AAD

Nuestro trabajo es el primero que describe el desarrollo, implantación e impacto de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada para pacientes con infección por el VHC en tratamiento con AAD. Este modelo se presenta como una estrategia fundamental para garantizar un uso seguro y eficiente de estos fármacos y conseguir una optimización de la terapia. Mediante el programa se consigue ofrecer una atención especializada y un seguimiento farmacoterapéutico individualizado a los pacientes, donde el farmacéutico participa de forma directa en la mejora de la calidad en el uso de los AAD y en la evaluación de los resultados en salud.

4.1.1. Necesidad de un cambio en el modelo de atención farmacéutica en los pacientes con VHC

Son numerosos los factores que justifican la necesidad del desarrollo e implantación de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada en pacientes con infección por el VHC.

En primer lugar, con la publicación del *Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C del Sistema Nacional de Salud*, se estableció que todos los pacientes con infección por el VHC eran candidatos a recibir tratamiento con AAD (49). Esto suponía un número de pacientes hasta entonces nunca visto en las Unidades de Pacientes Externos, que serían tratados con fármacos de reciente comercialización y con un elevado impacto presupuestario, de manera que la elaboración precoz de un programa de atención integral a estos pacientes era prioritaria.

En segundo lugar, se encontraba el hecho de que la irrupción en el mercado de los AAD se llevara a cabo sin evidencia científica consistente sobre su efectividad y seguridad. Esto cobraba especial importancia en determinadas poblaciones de pacientes, muchas veces menos representadas en los ensayos clínicos, como los pacientes cirróticos, los receptores de trasplante hepático, los pacientes con carcinoma hepatocelular, enfermedad renal crónica o aquellos que habían fracasado previamente a una triple terapia con inhibidores de la proteasa. De hecho, en algunas de estas situaciones, todavía no estaba claro cuál debía ser la duración óptima del tratamiento o si la adición de ribavirina al régimen terapéutico era necesaria. Por ello, la estrecha monitorización de la efectividad y seguridad de los tratamientos en condiciones de práctica clínica era imprescindible.

En tercer lugar, nuestra cohorte presentaba una elevada proporción de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), con numerosas comorbilidades y medicamentos concomitantes, así como una elevada proporción de pacientes con coinfección VIH/VHC. Todo ello, junto con la complejidad del nuevo régimen antiviral prescrito, eran factores que podían modificar el éxito del tratamiento.

En cuarto lugar, el tratamiento con AAD requiere una adherencia óptima por parte del paciente para alcanzar el éxito terapéutico y evitar la aparición de futuras resistencias. La necesidad de reforzar la adherencia al tratamiento de una forma sistemática, al tratarse de una enfermedad crónica, generalmente asintomática y que afecta, en gran medida, a pacientes con un nivel socio-cultural y económico bajo (82), dio al farmacéutico especialista un papel crítico en el seguimiento de estos pacientes.

En quinto lugar, el estrecho seguimiento farmacoterapéutico era fundamental para la prevención, detección temprana y manejo de interacciones medicamentosas graves que podían comprometer la efectividad del tratamiento o provocar una discontinuación temprana de la terapia.

Finalmente, el elevado impacto económico asociado a la llegada de los AAD dio lugar a la elaboración de recomendaciones locales de selección de la terapia por parte de las Administraciones Sanitarias. La necesidad de promover la adherencia por parte de los médicos prescriptores a esas guías era fundamental para garantizar el uso más eficiente de los recursos.

Todo ello, unido a la necesidad de generar y proporcionar resultados en salud de los pacientes, nos movió a desarrollar un Programa de Atención Farmacéutica Especializada. Este programa nos permitió realizar un seguimiento fármacoterapéutico individualizado y de calidad a los pacientes con infección por el VHC que eran tratados con AAD, así como establecer un modelo de atención que pudiera ser reproducible y realizable en otros entornos.

4.1.2. Diseño del modelo

En abril de 2015 se constituyó el equipo GRUviC (GRUpo del Virus C), formado por facultativos especialistas en farmacia hospitalaria. Con el objetivo de reducir la variabilidad en la práctica clínica, este grupo diseñó un procedimiento de seguimiento farmacoterapéutico individualizado que incluía:

- Protocolo de validación farmacéutica basado en las directrices establecidas por el SERMAS sobre los criterios de indicación del tratamiento antiviral. El protocolo también recogía la correcta cumplimentación de la base de datos autonómica creada para el seguimiento de los pacientes.
- Metodología para la detección y clasificación de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes y de eventos adversos, así como para su notificación al Centro Regional de Farmacovigilancia.
- Protocolo de educación al paciente mediante información oral y escrita. Al inicio del tratamiento se facilitaba al paciente las hojas de información diseñadas específicamente

para cada AAD, que también estaban accesibles en la web del Servicio de Farmacia para su consulta (Anexo 2).

- Protocolo de entrevista clínica con el paciente y documentación en la historia clínica electrónica (Anexo 3). La entrevista clínica era documentada por el farmacéutico especialista en la historia clínica electrónica del paciente, mediante un modelo estructurado previamente establecido que incluía:
 - Características clínicas del paciente: genotipo del VHC, grado de fibrosis, respuesta al tratamiento previo para el VHC, coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) o VIH.
 - Alergias medicamentosas y antecedentes de interés.
 - Datos analíticos: carga viral del VHC (y VHB o VIH si coinfección), hemograma, bioquímica e inmunología relacionada con su patología hepática.
 - Selección y duración del tratamiento antiviral.
 - Dosis total de ribavirina y peso del paciente.
 - Medicamentos concomitantes (posología, duración y vía de administración).
 - Interacciones medicamentosas entre el tratamiento concomitante y los AAD.
 - Adherencia: los factores predictores de mal cumplimiento (factores psico-sociales, adicción a drogas y sustancias de abuso, deterioro cognitivo, polimedicación e historia de mala adherencia al tratamiento antiviral) y problemas de administración se identificaban en la visita inicial y se realizaba una educación intensiva, así como el seguimiento de dichas intervenciones en las sucesivas visitas.
 - Estado basal del paciente y eventos adversos asociados al tratamiento.
 - Necesidad de modificación de la dosis de ribavirina durante el tratamiento y motivo.
 - Necesidad de ingreso hospitalario y duración del ingreso y/o visitas a urgencias y número de visitas por el paciente durante el tratamiento antiviral.
 - Necesidad de transfusiones o de administración de factores estimulantes de colonias al paciente durante el tratamiento antiviral.
 - Respuesta al tratamiento (RVS12, fracaso virológico intra-tratamiento, recidiva virológica post-tratamiento, suspensión por eventos adversos, exitus relacionado con la enfermedad, exitus por otras causas, otros motivos de no respuesta).

Se estableció un programa de reuniones semanales de gestión operativa entre farmacéuticos y médicos prescriptores para tratar los siguientes aspectos:

- Protocolización del uso de AAD de acuerdo con las recomendaciones vigentes para la selección de la terapia más eficiente para cada paciente.
- Discusión conjunta de aquellos casos en los que el tratamiento propuesto por los médicos no era el más coste-efectivo según las recomendaciones del SERMAS. Estos casos se presentaban al equipo multidisciplinar para realizar la selección final de forma consensuada.

Asimismo, se programaron reuniones mensuales del equipo GRUviC con el objetivo de proporcionar datos sobre los resultados de coste-efectividad e indicadores de calidad actualizados del programa. Además, se informaba acerca del volumen de actividad, incidencias derivadas de la actividad asistencial y áreas de mejora. Junto con ello se realizaba una actualización bibliográfica periódica.

Finalmente, se diseñó un procedimiento de interconsultas a especialistas de otros servicios del hospital (Psiquiatría, Medicina Interna, Nefrología) y con Atención Primaria para la ayuda en el manejo de aquellos pacientes que el GRUviC considerara necesario (pacientes pluripatológicos y polimedicados o con enfermedad psiquiátrica que presentaran interacciones medicamentosas graves y/o necesidad de ajuste de dosis por insuficiencia renal).

Los resultados en salud obtenidos se documentaban en una Base de Datos diseñada específicamente para este modelo ([Anexo 4](#) -Base de Datos Access-).

La entrevista clínica estructurada y la dispensación del tratamiento se realizan por farmacéuticos especialistas mediante un sistema de citación previa. El Servicio de Admisión y Documentación Clínica citaba al paciente en el Servicio de Farmacia el mismo día que la consulta con el Servicio de Digestivo o Microbiología Clínica. Las citas tenían una periodicidad de 28 días, con una duración estimada por consulta farmacéutica de 30 minutos para los inicios y 15 minutos para las visitas de seguimiento.

Para poder dar respuesta a la elevada carga asistencial, las consultas del Servicio de Farmacia ampliaron su horario hasta las 22 horas de lunes a viernes. Además, se puso en marcha un servicio de Telefarmacia en las citas de fin de tratamiento, de manera que se evitaba el desplazamiento hasta el Servicio de Farmacia de los pacientes que terminaban el tratamiento antiviral.

4.1.3. Otros modelos de atención farmacéutica

Paralelamente al desarrollo de nuestro programa han surgido otros modelos de atención farmacéutica. Estos modelos comparten nuestro objetivo de realización de un seguimiento

fármacoterapéutico individualizado y de calidad, centrado en la obtención de mejores resultados en salud.

4.1.3.1. Modelo CMO en las consultas externas de Farmacia Hospitalaria

En 2016, la SEFH publicó “El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria” (83). Este modelo se basa en una metodología para la mejora de la atención farmacéutica en las consultas externas constituido por los pilares: Capacidad, Motivación y Oportunidad (CMO). Capacidad es entendida como la posibilidad de proveer a los pacientes de atención farmacéutica en función de sus necesidades, yendo más allá de las meramente farmacoterapéuticas y dando lugar a una relación integral y continuada en el tiempo. El segundo pilar es la Motivación, entendida como capacidad de alinear objetivos a corto plazo con objetivos a largo plazo junto al resto de profesionales sanitarios que atienden al paciente. Oportunidad es la capacidad de tomar decisiones en tiempo real o en tiempo útil que permitan a los pacientes cumplir con sus objetivos farmacoterapéuticos.

Con este planteamiento, se pasa de un modelo centrado en el medicamento a un modelo centrado en el paciente, enfocado a potenciar las habilidades asistenciales de los profesionales sanitarios implicados en la atención farmacéutica de consultas externas.

4.1.3.2. Modelo de Selección y Estratificación de pacientes con hepatitis C de la SEFH

Ante el crecimiento exponencial del número de pacientes que se atienden en las Unidades de Pacientes Externos y la limitación de los recursos asistenciales, la SEFH ha puesto en marcha un nuevo modelo que se orienta a la necesidad de estratificar a la población de pacientes atendidos, con el objetivo de organizar y priorizar recursos. Concretamente para los pacientes con infección por el VHC y en línea con el modelo anterior, la SEFH ha desarrollado el modelo de Selección y Estratificación de pacientes con hepatitis C (84).

Este modelo permite tener en cuenta no solamente los aspectos farmacoterapéuticos relacionados con la hepatitis C sino la farmacoterapia completa, y también variables clínicas, emocionales y el uso de recursos sanitarios. Todo ello va ligado a la realización de un seguimiento fármacoterapéutico individualizado y de calidad, basado en un modelo de atención farmacéutica novedoso. Los objetivos del modelo se centran en la obtención de mejores resultados en salud, en la potenciación de la adherencia, en la estratificación en función de la complejidad farmacoterapéutica global y en aspectos relacionados con la calidad de vida y satisfacción.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Durante los 15 meses de estudio fueron incluidos en el Programa un total de 1.070 pacientes, cuyas características demográficas se correspondían con las esperadas en nuestro país. El 80% de los pacientes tenían infección por el genotipo 1 y más del 50% no habían recibido ningún tratamiento previo para la infección por el VHC. Casi la mitad de los pacientes eran cirróticos, un 5% eran portadores de un trasplante hepático, un 2% habían tenido un carcinoma hepatocelular y un 4,4% habían recibido tratamiento previo para el VHC con una triple terapia basada en inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir y telaprevir).

Los resultados publicados posteriormente por el PEAHC confirmaron estas características a nivel nacional (49). A fecha 20 de octubre de 2017 se habían tratado 90.254 pacientes, la mayoría genotipo 1 (72%) y naïve (70%). El 38% de los pacientes eran cirróticos (de los cuales el 28,1% tenían cirrosis descompensada o en riesgo de descompensación), el 1,7% habían recibido un trasplante hepático y el 1,1% habían tenido un carcinoma hepatocelular.

El perfil de gravedad de los pacientes tratados hasta el momento (alto porcentaje de pacientes cirróticos con o sin descompensación, pacientes trasplantados y pacientes que habían fracasado a una triple terapia basada en inhibidores de la proteasa) se justifica por los criterios de priorización para el tratamiento con AAD establecidos en el PEAHC hasta noviembre de 2016 (49), que coinciden con las consideraciones propias del SERMAS (17):

- Paciente con fibrosis hepática significativa (rigidez hepática mayor a 7 kPa o biopsia hepática F2-F4) independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía. En este punto se establecieron plazos para iniciar el tratamiento con AAD: hasta el 1 de noviembre de 2015 los pacientes F4, hasta el 1 de abril de 2016 los pacientes F3, hasta el 1 de noviembre de 2016 los pacientes F2, y a partir de esa fecha los F0/1.
- Paciente en lista de espera de trasplante hepático.
- Paciente en lista de espera de trasplante no hepático.
- Paciente trasplantado hepático con recidiva de la infección en el injerto hepático, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis.
- Paciente trasplantado no hepático.
- Paciente que no ha respondido a triple terapia con inhibidores de proteasa de primera generación.
- Paciente con fibrosis nula o leve (rigidez hepática menor o igual a 7 kPa o biopsia hepática F0/1):

- Paciente con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes: crioglobulinemia mixta con manifestaciones clínicas (vasculitis, neuropatía, artralgia o glomerulonefritis), afectación renal (proteinuria, síndrome nefrótico, glomerulonefritis), linfoma no Hodking, porfiria cutánea tarda, liquen plano extenso o diabetes Mellitus.
- Mujer menor de 40 años con deseo de embarazo.
- Paciente con riesgo elevado de transmisión de infección: personal sanitario en contacto directo con pacientes, usuarios de drogas por vía parenteral o varones con actividades sexuales de riesgo.

En el caso de pacientes con historia de hepatocarcinoma, de acuerdo con la nota emitida por la Agencia Europea del Medicamento (EMA/263596/2016) (85), la indicación del tratamiento antiviral debía realizarse de manera individualizada. Además, había que tener en cuenta que, para recibir el tratamiento antiviral se debía haber tratado previamente el hepatocarcinoma y debía evidenciarse respuesta tumoral completa al mismo mediante una prueba de imagen realizada al menos un mes después del tratamiento (17).

4.3. IMPACTO DEL PROGRAMA EN LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La calidad asistencial, entre otras definiciones, puede considerarse como el grado en el que el proceso asistencial incrementa la probabilidad de obtener los resultados deseados por el paciente y reduce los no deseados, según el estado actual de los conocimientos (86). Por lo tanto, consiste en disponer y organizar los elementos y recursos de un sistema sanitario para lograr los mejores resultados posibles en la salud y en la calidad de vida de los pacientes y usuarios.

La implantación del Programa de Atención Farmacéutica Especializada para pacientes en tratamiento con AAD ha incrementado la calidad de la farmacoterapia de los pacientes con infección por el VHC en nuestro hospital. La calidad ha sido evaluada mediante las intervenciones farmacéuticas realizadas que evitaron un problema relacionado con la medicación y la satisfacción de los pacientes con el programa, la cual se analiza en otro apartado.

Durante los 15 meses de desarrollo del programa se realizaron casi 6.000 consultas de atención farmacéutica a pacientes con infección por el VHC. El 95% de los pacientes acudió a la totalidad de las consultas programadas, lo que muestra un elevado grado de asistencia.

A través del programa los farmacéuticos realizaron 327 intervenciones en el 31% de los pacientes. Las intervenciones farmacéuticas evitaron 299 errores de medicación, de los cuales 193 pudieron

haber causado daño al paciente. Los principales motivos de intervención farmacéutica fueron la detección de interacciones, errores en la técnica de administración, contraindicaciones, selección de un régimen menos eficiente según las recomendaciones locales, mejora de la adherencia, o correcciones en la dosis, intervalo o duración del tratamiento. Estos resultados reflejan la importancia de llevar a cabo un seguimiento farmacoterapéutico adecuado que garantice una farmacoterapia efectiva y segura.

El elevado número de intervenciones realizadas y el impacto de las mismas fue debido, en parte, a la elevada especialización de los farmacéuticos responsables del programa. Nuestro Servicio de Farmacia está organizado siguiendo un modelo de gestión dividido por áreas de conocimiento. De esta manera, los farmacéuticos especialistas de cada área son los responsables de ofrecer una atención farmacéutica integral al paciente, que se adapte a sus necesidades a través de los distintos niveles asistenciales.

Hasta la fecha, no se dispone de estudios publicados que evalúen el papel de un programa de atención farmacéutica en la calidad de la atención a los pacientes con infección por el VHC. Sin embargo, existen estudios que han evaluado el impacto que tienen programas de atención farmacéutica sobre la seguridad de los tratamientos en otras patologías.

En oncología, en el seno de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada para pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales se realizaron un total de 362 intervenciones farmacéuticas que previnieron 275 errores de medicación en 249 pacientes (87). Las principales intervenciones farmacéuticas realizadas fueron la detección de interacciones (57,4%), de errores en la toma de la medicación (13,4%) y de errores en la posología (12,4%).

En un estudio llevado a cabo durante 15 meses mostró que la atención farmacéutica al paciente externo en el Servicio de Farmacia evitaba 231 problemas relacionados con los medicamentos en 184 pacientes (88). El mayor número de problemas se detectó en pacientes con infección por el VIH (49,8%), anemia asociada a insuficiencia renal (22,1%) e infección por el VHC (6,1%), y los más frecuentes fueron las interacciones farmacológicas (26,0%), los errores de prescripción (15,6%) y el incumplimiento terapéutico (15,6%). El mayor número de intervenciones farmacéuticas tuvieron como objetivo la recomendación de modificaciones en el tratamiento (35,6%), monitorización la efectividad del tratamiento (34,6%), potenciación de la adherencia (15,6%) y subsanación errores en la prescripción médica (11,2%).

Un estudio recientemente publicado evaluó el impacto de un programa de atención farmacéutica a pacientes con tuberculosis en la efectividad, seguridad y adherencia al tratamiento (89). Se detectaron un total de 128 problemas relacionados con la medicación en 62 pacientes; el 69,5% se

atribuyeron a la seguridad, el 13,3% a la efectividad, el 12,5% a la indicación y el 4,7% a la adherencia. La atención farmacéutica se consideró exitosa en el 74% de los pacientes con un porcentaje de resolución de los problemas del 77%.

También se dispone de un ensayo clínico, paralelo y abierto, que evalúa el impacto de un Programa de Atención Farmacéutica Integral en la mejora de la evolución clínica, calidad de vida y consumo de recursos sanitarios en pacientes con enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) en distintos ámbitos asistenciales (90). Participaron 8 hospitales, 8 centros de atención primaria y 109 farmacias comunitarias que realizaron el seguimiento de 238 pacientes durante 12 meses. No se observaron diferencias significativas en reingresos, visitas al médico o urgencias, pero se detectaron un total de 50 problemas relacionados con los medicamentos (46% de seguridad, 40% de necesidad y 14% de efectividad) en 37 pacientes. La diferencia entre el grupo de intervención y control en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca fue estadísticamente significativa. El 36% de los problemas relacionados con los medicamentos fueron moderados-graves, el 94% fueron evitables y el farmacéutico resolvió satisfactoriamente el 90% de los casos.

A modo de conclusión, se puede afirmar que todos los autores coinciden en que la atención farmacéutica juega un papel fundamental en la prevención, detección y manejo de errores de medicación, lo que contribuye a la mejora de la efectividad y seguridad de la farmacoterapia.

4.3.1. Detección, manejo y seguimiento de interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas entre el régimen antiviral y el tratamiento concomitante son frecuentes, están ampliamente descritas en la literatura y fueron una de las principales razones que impulsaron el papel del farmacéutico en el seguimiento de estos pacientes. En la línea estratégica 3, *Garantizar el tratamiento más adecuado para cada paciente*, del *Libro Blanco de la Hepatitis C de la Comunidad de Madrid* se recoge que el farmacéutico especialista debe liderar “el manejo de posibles interacciones y comunicación con los médicos responsables del paciente” (17). De esta manera, la detección de interacciones farmacológicas se posicionó como el punto clave de intervención farmacéutica.

En nuestro programa fueron detectadas casi 1.000 interacciones en la mitad de los pacientes, y fue necesario realizar una intervención farmacéutica en el 15,5% de los casos. Las interacciones más frecuentemente detectadas fueron las ocurridas entre los inhibidores de la bomba de protones y el régimen sofosbuvir/ledipasvir (18%) y entre los fármacos antihipertensivos y ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir (15%). El farmacéutico tuvo que intervenir en 35 casos de contraindicación (3,8%) y en 108 casos de interacciones graves que requerían monitorización

intensiva (11,7%). Las intervenciones realizadas por el farmacéutico dieron lugar a la interrupción o modificación de la dosis del tratamiento concomitante en el 45,4% de los casos. En el resto de los casos la recomendación del farmacéutico fue la vigilancia estrecha de la toxicidad, mediante la realización de pruebas analíticas (determinación de TSH en los pacientes en tratamiento con levotiroxina) o monitorización más intensiva de parámetros clínicos como la tensión arterial (en los pacientes en tratamiento con antihipertensivos) o el efecto sedante (en los pacientes en tratamiento con ansiolíticos).

Hasta la fecha, solamente hay publicado un estudio, llevado a cabo en la Universidad de Colorado, que evalúa el papel del farmacéutico en la detección de interacciones farmacológicas en pacientes con infección por el VHC (91). En este trabajo, el farmacéutico especialista analizó de manera retrospectiva las interacciones entre el régimen antiviral y el tratamiento concomitante y las intervenciones farmacéuticas realizadas en 664 pacientes (de los cuales 369 recibieron sofosbuvir/ledipasvir, 133 sofosbuvir+ribavirina, 114 sofosbuvir+simeprevir y 48 ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir). Se identificaron 781 interacciones (1,18 por paciente), que estuvieron más frecuentemente relacionadas con ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir (2,48 interacciones por paciente) y menos con sofosbuvir+ribavirina (0,17 interacciones por paciente). Las recomendaciones farmacéuticas para el manejo de las interacciones fueron la discontinuación del fármaco concomitante (28,9%), la intensificación de la monitorización de la toxicidad (24,1%) y separación horaria de las tomas (18,2%).

Concretamente, la combinación de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir presenta un elevado riesgo de interacciones farmacológicas tanto con la medicación antirretroviral para el VIH como con otros tratamientos concomitantes de los pacientes (19). En nuestro Programa de Atención Farmacéutica realizamos un análisis específico de las interacciones encontradas en los pacientes tratados con este régimen antiviral. Se seleccionó una cohorte de 78 pacientes, de los cuales el 55% presentó al menos una interacción entre el régimen antiviral y la medicación concomitante. Fueron realizadas un total de 70 intervenciones, de las que el 81,4% fueron recomendaciones clínicas realizadas por el farmacéutico para el manejo de la interacción (monitorización estrecha, o ajuste de dosis o intervalo terapéutico). El 7% de las interacciones detectadas fueron contraindicaciones que necesitaron la suspensión del fármaco concomitante. También se recomendó la suspensión de plantas medicinales o alimentos en el 11,6% de los casos, debido a la insuficiente información disponible. Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados fueron los fármacos antihipertensivos, los que actúan a nivel del sistema nervioso central y las hormonas tiroideas. Las interacciones fueron detectadas, evaluadas y manejadas a tiempo, de manera que se evitaron eventos adversos significativos.

Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Lagness et al. (91). En su estudio, los fármacos concomitantes más frecuentemente implicados en las interacciones con ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir fueron los antihipertensivos, analgésicos opioides, antipiscóticos y suplementos de herbolario. El manejo de las interacciones consistió en reducir la dosis o monitorizar la tensión arterial en el caso de los antihipertensivos, reducir la dosis e incrementar la monitorización de la respuesta a los analgésicos, y suspender, separar la toma o monitorizar la toxicidad con los suplementos de herbolario. Otra cohorte multicéntrica española de 177 pacientes en tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir±ribavirina mostró que el 62,1% de los pacientes presentaba al menos una interacción potencial, aunque solo en el 5,6% fueron contraindicaciones (92). El tratamiento concomitante fue modificado básicamente en el 27,7% de los pacientes para prevenir las interacciones con el tratamiento antiviral.

Otras cohortes de pacientes han evaluado las interacciones farmacológicas entre los regímenes antivirales y la medicación concomitante, aunque en ninguna de ellas se ha resaltado el papel de farmacéutico. Höner et al mostraron resultados similares a los nuestros en su cohorte de 261 pacientes mono infectados que recibieron tratamiento con sofosbuvir+ribavirina, ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir+daclatasvir, sofosbuvir+simeprevir, ombitasvir/paritaprevir/r±dasabuvir y triple terapia con boceprevir o telaprevir (93). Los inhibidores de la bomba de protones, las hormonas tiroideas y los derivados de la dihidropirimidina fueron los fármacos más frecuentemente implicados en las interacciones con el régimen antiviral. Del total de las interacciones detectadas, el 57,9% requirió una monitorización estrecha o ajuste de dosis y el 8,4% fueron contraindicaciones. También en pacientes mono infectados, un estudio analizó las interacciones farmacológicas encontradas en 449 sujetos procedentes de 15 centros en Italia, y las relacionó con el grado de lesión hepática (94). Los pacientes con daño hepático leve tomaban más frecuentemente un solo fármaco concomitante, mientras que en aquellos con daño hepático moderado-grave fue más frecuente encontrar más de tres fármacos concomitantes. De las 109 interacciones detectadas, solo hubo 10 contraindicaciones en pacientes con daño hepático grave. Los autores concluyeron que el 30% y el 44% de los pacientes con daño hepático leve y moderado-grave en tratamiento con AAD estaban en riesgo de sufrir una interacción clínicamente significativa respectivamente. Otra cohorte multicéntrica, que incluyó los últimos antivirales más recientemente incorporados al mercado (grazoprevir/elbasvir y sofosbuvir/velpatasvir), analizó las interacciones en 461 pacientes mono infectados (95). El 77% de los pacientes tomaban al menos un fármaco concomitante. El 60% de los pacientes estaba en riesgo de sufrir una interacción clínicamente relevante, de las cuales el 20% eran contraindicaciones. No se observaron diferencias en el riesgo de sufrir una interacción en función de la edad ni de la presencia de cirrosis. De forma similar a nuestros resultados, los fármacos concomitantes más frecuentemente involucrados en las

interacciones farmacológicas fueron los antidepresivos (7,4%), inhibidores de la bomba de protones (7,1%) y benzodiazepinas (7,1%). El régimen antiviral que más interaccionó con la medicación concomitante también fue ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir. Los regímenes de reciente incorporación se asociaron con un menor riesgo de interacciones.

En los pacientes con coinfección VIH/VHC las interacciones existentes entre los AAD y el tratamiento antirretroviral constituyen uno de las principales limitaciones en la selección del tratamiento. Éstas deben de ser estrictamente evaluadas previamente al inicio del tratamiento antiviral, ya que pueden condicionar el empleo de determinados regímenes de AAD, o bien requerir la modificación del tratamiento antirretroviral. En este sentido, las recomendaciones generales emitidas por GESIDA son (96):

- No se recomienda el uso de simeprevir, ni grazoprevir/elbasvir con inhibidores de la proteasa (atazanavir, darunavir o lopinavir).
- No se recomienda el uso de ombitasvir/paritaprevir/r±dasabuvir con inhibidores de la proteasa potenciados. Sin embargo, sí puede ser utilizado con atazanavir o darunavir no potenciados.
- El uso concomitante de daclatasvir con atazanavir o cobicistat requiere reducir la dosis de daclatasvir a 30 mg/día.
- El uso concomitante de daclatasvir con efavirenz requiere aumentar la dosis de daclatasvir a 90 mg/día.
- El uso concomitante de ledipasvir con tenofovir difumarato requiere monitorizar los parámetros de toxicidad renal.
- No se recomienda el uso de efavirenz, nevirapina y etravirina junto con simeprevir, ombitasvir/paritaprevir/r±dasabuvir, grazoprevir/elbasvir ni con velpatasvir. Tampoco se recomienda el uso de rilpivirina con ombitasvir/paritaprevir/r±dasabuvir.
- No se recomienda el uso de elvitegravir/cobicistat con simeprevir, ombitasvir/paritaprevir/r±dasabuvir, sofosbuvir/ledipasvir, grazoprevir/elbasvir.
- No se recomienda el uso de maraviroc con ombitasvir/paritaprevir/r±dasabuvir, sofosbuvir/ledipasvir o velpatasvir.

Las combinaciones de AAD que menos interacciones presentan con el tratamiento antirretroviral son sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir+daclatasvir y sofosbuvir/velpatasvir (19). Sin embargo, con un buen manejo de las interacciones farmacológicas, todos los regímenes de AAD han mostrado ser igualmente efectivos en pacientes coinfectados VIH/VHC (97-102). Además, se dispone de varios estudios en práctica real que evalúan las interacciones en esta población específica de pacientes. Una gran cohorte incluyó a 1.196 pacientes en tratamiento antirretroviral para el VIH con una

combinación de dos análogos y un inhibidor de la proteasa potenciado (43,6%), un no análogo (17,3%), un inhibidor de la integrasa (15,4%) u otras combinaciones de varios fármacos (23,7%) (103). La incidencia de contraindicaciones o interacciones potenciales entre el tratamiento antirretroviral y los AAD fue respectivamente 0,2% y 0% para el sofosbuvir, 0,2 y 67,6% para sofosbuvir/ledipasvir, 0% y 49,4% para daclatasvir, 34,4% y 52,2% para ombitasvir/paritaprevir/r±dasabuvir, y 78,8% y 0% para simeprevir. Otra cohorte prospectiva danesa incluyó a 423 pacientes con coinfección VIH/VHC tratados con sofosbuvir/ledipasvir (50%), regímenes basados en daclatasvir (27%), regímenes basados en simeprevir (16%), ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir (4%) y sofosbuvir+peg-INF+ribavirina (2%) (104). Las interacciones entre los AAD y el tratamiento antirretroviral para el VIH ocurrieron en el 46,9% de los pacientes. Las interacciones fueron evitadas mediante la modificación del tratamiento antirretroviral en el 53% de los pacientes con interacciones potenciales y en el 98% de los pacientes que presentaba una contraindicación.

En nuestro programa no hubo interacciones farmacológicas entre los AAD y el tratamiento antirretroviral. Estas interacciones fueron detectadas y evaluadas, y evitadas mediante la modificación del tratamiento antirretroviral de forma previa a la inclusión del paciente en el programa.

Al igual que en nuestro estudio, en todas las cohortes anteriores la base de datos utilizada para la detección de interacciones fue la herramienta de la Universidad de Liverpool: <http://hep-druginteractions.org>. Los autores de todas las cohortes descritas coinciden en la necesidad de una evaluación rigurosa y exhaustiva de la medicación concomitante, que incluya las plantas medicinales y los productos de herbolario, de los pacientes en tratamiento con AAD para el correcto manejo de las interacciones farmacológicas. Además, en nuestro programa completábamos la información con la base de datos Lexicomp®.

Ante la detección de una interacción, debe evaluarse si es posible la suspensión temporal de la medicación concomitante. En caso contrario, debe considerarse una alternativa terapéutica que carezca de interacciones. Finalmente, cuando no sea posible llevar a cabo ninguna de las dos opciones anteriores, se puede plantear el manejo de la interacción mediante un cambio en la dosis de la medicación o la monitorización clínica de la misma (19). En nuestro programa, la integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar fue fundamental para ayudar a evitar la aparición de eventos adversos graves en los pacientes que presentaban interacciones medicamentosas. Los farmacéuticos especialistas realizaron de forma exitosa intervenciones dirigidas a su detección y manejo.

Con la incorporación de los últimos AAD (grazoprevir/elbasvir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) se han aumentado las posibles combinaciones de tratamiento. Aunque los estudios en práctica real son muy escasos, los ensayos clínicos muestran un perfil favorable de seguridad con interacciones medicamentosas más limitadas, lo que ayuda a facilitar el manejo de los pacientes (105-108). Sin embargo, todavía no ha sido posible terminar definitivamente con las interacciones entre el régimen antiviral y determinados fármacos, como por ejemplo los inhibidores de la bomba de protones, que requieren la modificación de la técnica de administración cuando se utilizan conjuntamente con ledipasvir (requiere la administración simultánea de ambos fármacos) o velpatasvir (requiere la administración de velpatasvir con alimentos y cuatro horas antes de los inhibidores de la bomba de protones a dosis máximas equivalentes a 20 mg de omeprazol) (106,108).

4.3.2. Prevención, detección, manejo, seguimiento y notificación de eventos adversos

Otro papel fundamental que desempeñó el farmacéutico especialista en nuestro programa fue la prevención, detección, manejo, seguimiento y notificación de eventos adversos. La importancia del farmacéutico en este campo también viene reflejada en la línea estratégica 3, *Garantizar el tratamiento más adecuado para cada paciente*, del *Libro Blanco de la Hepatitis C de la Comunidad de Madrid*, en la que se recoge que el farmacéutico especialista debe liderar la “detección de reacciones adversas y notificación al Centro Regional de Farmacovigilancia” (17). Además, diversos estudios han puesto de manifiesto el papel del farmacéutico especialista en la reducción de los eventos adversos a la medicación (109).

Durante el desarrollo del programa, el farmacéutico participó en el manejo y seguimiento de casi 3.000 eventos adversos grado I/II y de 91 de grado III/IV. Notificó, además, más de 100 reacciones adversas graves o poco frecuentes al Centro Regional de Farmacovigilancia. La seguridad de los AAD se comentará detalladamente más adelante en el apartado 4.4.2.

4.3.3. Adherencia al tratamiento

La adherencia terapéutica se entiende como el grado de coincidencia del comportamiento de un paciente en relación con los medicamentos que ha de tomar, el seguimiento de una dieta o los cambios que ha de hacer en su estilo de vida, con las recomendaciones de los profesionales de la salud que le atienden (110).

El farmacéutico desempeña un papel fundamental en la mejora del cumplimiento, entre otras razones debido a la mayor proximidad al paciente, la facilidad de comunicación con él, la mayor sinceridad en las respuestas, la mayor facilidad de supervisión de pacientes poco cooperadores, y al conocimiento más ágil de todo el arsenal terapéutico disponible y de toda la medicación que toma

el paciente (111). Además, el farmacéutico suele ser el último profesional sanitario con quien el paciente mantiene contacto antes de iniciar su tratamiento, lo que le permite ejercer una mayor influencia en su comportamiento (112).

En los pacientes con infección por el VHC, generalmente se ha descrito que la adherencia al tratamiento antiviral es uno de los principales factores del éxito terapéutico, ya que la falta de adherencia se asocia con fracaso o recidiva virológica, especialmente en fases tempranas del tratamiento (19,113,114). Por el contrario, se dispone de un único estudio llevado a cabo en 3.206 pacientes que recibieron tratamientos basados en sofosbuvir (\pm simeprevir, \pm ledipasvir, \pm ribavirina, \pm peg-INF+ribavirina), en el que la efectividad del tratamiento con sofosbuvir+simeprevir y sofosbuvir/ledipasvir no se redujo en aquellas personas que no lo completaban (115). En nuestro programa, la adherencia de los pacientes al régimen antiviral fue excelente, con valores superiores al 95% en el 99,4% de los pacientes. Ninguno de los pacientes que presentó fracaso virológico intra-tratamiento, o recaída tras el tratamiento, tenía una baja adherencia.

Antes de iniciar el tratamiento antiviral los pacientes eran informados acerca del esquema terapéutico y horario a seguir, así como de los posibles efectos adversos que podían aparecer durante el tratamiento. Se realizarían visitas sistematizadas de seguimiento farmacoterapéutico durante el tratamiento, y en caso necesario, llamadas telefónicas para reforzar la adherencia.

La colaboración del farmacéutico con el equipo multidisciplinar en el seguimiento de estos pacientes es un aspecto clave para realizar un manejo terapéutico efectivo. La búsqueda y corrección de factores pronósticos de mala adherencia debe realizarse de manera sistemática mediante el apoyo de otros servicios específicos, como Psicología, Psiquiatría, profesionales para la deshabitación alcohólica o a las drogas, trabajadores sociales y apoyo al idioma (19). Todos son aspectos fundamentales para alcanzar el éxito.

En nuestro programa, la adherencia se evaluó mediante la tasa de posesión de medicación según el registro de dispensación (116). Burton et al. publicaron un trabajo en el que compararon el cálculo de la adherencia al tratamiento con AAD de 30 pacientes mediante un cuestionario basado en la escala analógica-visual y el tradicional recuento de pastillas (117). No se encontraron diferencias entre ambos métodos por lo que la escala analógica-visual puede convertirse en un método sencillo y fiable para el cálculo de la adherencia en estos pacientes, aunque debe confirmarse en futuros estudios.

Se han descrito distintos factores que pueden afectar a la adherencia al tratamiento antiviral. Parece clara la relación entre la complejidad del tratamiento y la adherencia al mismo. En una revisión publicada por Younossi et al., que incluyó a 4.825 pacientes procedentes de 13 ensayos clínicos, la

adherencia al tratamiento fue 77,6%, 84,3% y 96,2% para los regímenes que incluían peg-*INF*+ribavirina (\pm sofosbuvir), los regímenes que incluían ribavirina (\pm sofosbuvir/ledipasvir) y los regímenes basados en sofosbuvir/ledipasvir, respectivamente (118). Se concluyó que los pacientes que recibieron regímenes libres de peg-*INF*+ribavirina tuvieron una mayor adherencia al tratamiento y un mayor porcentaje de RVS, independientemente de la duración del tratamiento. Además, se analizaron los *Patient Reported Outcomes* de los pacientes y se relacionaron con la adherencia al tratamiento. Se observó que los pacientes menos adherentes a regímenes basados en peg-*INF*+ribavirina tenían peores valores de *Patient Reported Outcomes* que los pacientes menos adherentes a regímenes basados en sofosbuvir/ledipasvir.

Petersen et al. compararon la adherencia al tratamiento antiviral de tres regímenes distintos basados en sofosbuvir/ledipasvir: a) 1 pastilla una vez al día durante 12 semanas, b) 2 pastillas una vez al día durante 6 semanas y c) 3 pastillas dos veces al día (dos por la mañana y una por la noche) durante 6 semanas (119). La adherencia global fue elevada, aunque se observó que el consumo reciente de sustancias de abuso era un factor de riesgo de mala adherencia en los regímenes de 12 semanas. Los autores concluyeron que los tratamientos más cortos con 1-3 pastillas optimizan la adherencia en los pacientes con múltiples factores de riesgo.

Otros autores han buscado factores predictores de mala adherencia en pacientes con historia de consumo de sustancias de abuso que recibían tratamiento con AAD para el VHC. Wohl et al. publicaron su experiencia con incentivos financieros en la mejora de la adherencia al tratamiento basado en sofosbuvir de pacientes con VHC e historia de adicción a sustancias de abuso (120). Aunque el empleo de incentivos financieros mejoró la adherencia de los pacientes (100% vs 86%), esto no se tradujo en una mejora significativa de la efectividad (93% vs 92%). Concretamente, el consumo de alcohol tiene un impacto negativo en la adherencia (121). Mason et al. encontraron que el consumo moderado-alto de alcohol era un factor de riesgo independiente de mala adherencia en una cohorte de 74 pacientes (122). Los pacientes deben abstenerse de beber alcohol antes de iniciar y durante el tratamiento antiviral, o al menos reducir su consumo. El tratamiento de pacientes consumidores de alcohol debe basarse en la evaluación individual del beneficio-riesgo, mediante la valoración de la capacidad para adherirse a la toma de la medicación y a la asistencia a las citas (121).

Finalmente, en un estudio llevado a cabo en 1.483 pacientes que recibieron el régimen de sofosbuvir/ledipasvir durante 8 o 12 semanas, se encontraron como factores predictores de incumplimiento terapéutico el sexo femenino y pertenecer al seguro Medicare (123).

No hemos encontrado ninguna experiencia publicada acerca de la influencia de los programas de atención farmacéutica en la adherencia al tratamiento con AAD, aunque hay algunos trabajos que

han tratado este tema en el campo de VIH con resultados satisfactorios (124,125). También en el ámbito de la oncología, la experiencia de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada, que incluyó 249 pacientes oncológicos en tratamiento con antineoplásicos orales durante un periodo de 6 meses, mostró una mejoría significativa en el porcentaje de pacientes adherentes al tratamiento (definidos como adherencia superior al 90%), en comparación con el grupo control (de 60,5% a 80,8%) ($p < 0,001$) (87).

4.3.4. Información al paciente

El interés y las expectativas generadas por los AAD en la terapéutica provocó que los pacientes en tratamiento presentaran numerosas dudas y fueran muy demandantes de información, por lo que realizaron un gran número de consultas relacionadas con la farmacoterapia.

Durante el desarrollo del estudio, se recibieron 268 consultas telefónicas, de las cuales el 88% procedían de pacientes. El hecho de que sea principalmente el paciente quien demanda la actuación del farmacéutico es una ventaja, ya que establece una consulta esencialmente interactiva y personalizada. En esta consulta se debe tener en cuenta tanto el resto de la farmacoterapia del paciente como su situación y necesidades particulares, de forma que su resolución puede repercutir en la identificación de un evento adverso o en la instauración, modificación o suspensión de un tratamiento farmacológico por parte el médico prescriptor.

En nuestro programa, las consultas realizadas por los pacientes han sido tanto de indicación farmacéutica como de información sobre medicamentos, la mayoría de las veces en relación con contraindicaciones e interacciones farmacológicas. Los farmacéuticos fueron responsables de resolver estos problemas de información y de elegir la solución más adecuada para cada paciente. En esta misma línea, Pla et al. habían indicado anteriormente que “la información de medicamentos cada vez con más frecuencia es solicitada en base a la situación clínica de un paciente concreto y como parte integrada dentro de los programas de atención farmacéutica, de forma que el objetivo general de mejorar el cuidado del paciente y sus resultados en términos de salud se convierte también en objetivo de esta actividad” (126). De esta manera, la información sobre medicamentos que ofrece el farmacéutico ha pasado de estar centrada únicamente en el medicamento en sí, a englobar al resto de características clínicas y sociales de cada paciente individualmente.

4.4. IMPACTO DEL PROGRAMA EN LOS RESULTADOS CLÍNICOS

Nuestro trabajo es el primero que evalúa el papel de la atención farmacéutica en la mejora del cuidado de los pacientes con infección por el VHC y que describe sus resultados en salud, por lo que no disponemos de resultados de otros programas. Sin embargo, existen numerosos estudios llevados a cabo en diferentes ámbitos (hospital, ambulatorio, geriátrico, comunitario, psiquiátrico) que han evaluado el impacto que tienen los programas de atención farmacéutica sobre la efectividad y seguridad de los tratamientos. Estos estudios muestran resultados muy diversos, debido fundamentalmente al tipo de paciente sobre el que han actuado, al número de pacientes evaluados, al tiempo de seguimiento de los pacientes y a la propia naturaleza de la intervención. En general, los estudios muestran una mejoría significativa en las variables clínicas intermedias o subrogadas pero menor en variables finales como reingresos o mortalidad (90).

En el campo del VIH hay diversos estudios que evalúan el papel del farmacéutico en la mejora de resultados clínicos. Abah et al. mostraron como las intervenciones farmacéuticas realizadas de manera prospectiva en una cohorte de 9.320 pacientes mejoraban su estado inmuno-virológico (aumento del porcentaje de pacientes con carga viral del VIH inferior a 400 copias/ml de 29,4% a 67,1% - $p < 0,001$ -, y de la mediana del recuento de CD4 de 200 cel/mm³ a 361 cel/mm³ - $p < 0,001$) (127). En otra cohorte prospectiva de 90 pacientes con infección por VIH, se observó que los problemas relacionados con la medicación se redujeron de forma significativa en un 19,2% tras la intervención del farmacéutico (128). En España, el seguimiento farmacoterapéutico en las consultas de pacientes externos de un hospital terciario ha mostrado reducir el riesgo cardiovascular en una cohorte de 42 pacientes con infección por el VIH en tratamiento con fármacos antirretrovirales (129).

Se dispone de una revisión sistemática de 54 ensayos clínicos randomizados que evalúa la influencia de la atención farmacéutica en las hospitalizaciones, mortalidad y resultados clínicos en los pacientes tanto a nivel hospitalario como ambulatorio (130). Los resultados mostraron que la atención farmacéutica parecía ser efectiva en la mejora de los resultados en salud a corto plazo de los grupos de pacientes más representados en los ensayos (diabéticos y enfermos cardiovasculares). Resultados similares muestra el metanálisis publicado por Lee et al. en pacientes geriátricos, quienes concluyen que la atención farmacéutica se asocia a mejoras significativas en las hospitalizaciones, adherencia, parámetros clínicos de efectividad secundarios (presión arterial, INR) y parámetros clínicos de seguridad (caídas, eventos adversos, medicamentos innecesarios) (131).

También existen revisiones sistemáticas que evalúan el impacto de la atención farmacéutica en patologías específicas como la diabetes (132) e hipercolesterolemia (133), cuyos resultados muestran

mejorías en los parámetros analíticos de control de la enfermedad. Concretamente, en pacientes con diabetes tipo 1 y 2, se dispone de un metanálisis de 11 ensayos clínicos randomizados en el que se concluye que las intervenciones realizadas por los farmacéuticos comunitarios mejoran el control de la glucemia, siendo las más efectivas aquellas centradas en el paciente y realizadas en el seno del equipo multidisciplinar (134).

Los resultados de otra revisión, que incluye 298 estudios que evalúan el impacto de la atención farmacéutica a nivel ambulatorio, muestran mejoras en marcadores intermedios de beneficio clínico (hemoglobina glicosilada, colesterol, presión sanguínea) (135). La mejora en estos parámetros era secundaria al aumento del conocimiento de los pacientes sobre los aspectos relacionados con el tratamiento, al incremento de la adherencia y a la mejora de la calidad de vida gracias a las intervenciones de atención farmacéutica.

Otros estudios han evaluado la atención farmacéutica coordinada en los diferentes niveles asistenciales, con una gran variedad de objetivos de investigación, escenarios, características de los pacientes, tamaños de muestra, intervenciones y medidas de resultados, como muestra la revisión sistemática realizada por Ellitt et al. (136). De los 21 estudios analizados, 15 informaron resultados estadísticamente significativos en las variables propuestas de resultados económicos, clínicos y humanísticos.

De estos estudios se deriva la importancia que tiene la medida de los resultados en salud como herramienta clave para situar al farmacéutico en una posición de liderazgo en el manejo de la farmacoterapia.

En este contexto se ha enmarcado el presente estudio, que valora el impacto de un Programa de Atención Farmacéutica Especializada en el paciente con infección por el VHC y evalúa los resultados en salud. Se trata de un programa novedosos y coordinado, que, mediante el seguimiento del tratamiento farmacológico, ha proporcionado resultados de efectividad y seguridad en práctica real de los AAD.

4.4.1. Resultados de efectividad

Los resultados de los ensayos clínicos con AAD muestran una extraordinaria eficacia, con porcentajes de RVS12 de entre el 80% y el 100% (9,19). Además, existen numerosos estudios de práctica real que han confirmado la alta efectividad de los distintos regímenes de tratamiento en los distintos genotipos (137). De la misma manera, los pacientes incluidos en nuestro Programa de Atención Farmacéutica Especializada alcanzaron unos excelentes resultados de efectividad, con una RVS12 global del 93%. En este programa, los regímenes de AAD recomendados en los distintos genotipos han mostrado ser altamente efectivos y bien tolerados en la mayoría de los pacientes.

Estos resultados se asemejan a los presentados en el PEAHC (49), que, a fecha de 30 de octubre de 2017, mostraba una RVS12 del 95,5% sobre un total de 27.746 pacientes. Sin embargo, no disponemos de la distribución de los distintos regímenes antivirales por genotipo viral utilizados en el PEAHC, lo que impide realizar comparaciones específicas.

4.4.1.1. Genotipo 1

El porcentaje de RVS12 alcanzado por los pacientes con infección por el genotipo 1 incluidos en nuestro Programa fue 94,0% y 93,3% para el genotipo 1a y 1b, respectivamente. Estos valores fueron ligeramente inferiores a los publicados en el PEAHC (49), donde el porcentaje de RVS12 fue 95,7% para el genotipo 1a y 96,1% para el 1b. Los pacientes con infección por este genotipo fueron tratados principalmente con las combinaciones de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir y sofosbuvir/ledipasvir. Estas diferencias pueden deberse al menor periodo de inclusión de pacientes en nuestro estudio respecto a los resultados del PEAHC (15 meses vs 31 meses), durante el cual se priorizaron a los pacientes más graves que se beneficiarían más urgentemente del tratamiento con AAD y que, posiblemente, presentaban una peor situación clínica.

Ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir

La administración de la combinación de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir sin ribavirina durante 12 semanas es efectiva en los pacientes con infección por el genotipo 1b. En el genotipo 1a es necesario añadir ribavirina al régimen, y además extender el tratamiento a 24 semanas en el caso de los pacientes con cirrosis (19). Estas recomendaciones se hicieron en base a los resultados de 10 ensayos clínicos fase III, en los que se alcanzó un porcentaje de RVS12 superior al 90% en todas las poblaciones (66,67,100,138-142). Los ensayos PEARL II, SAPPHIRE II y TURQUOISE III mostraron un porcentaje de RVS12 entre el 96% y 100%, tanto en pacientes naïve como en pretratados, cuando el régimen se administraba durante 12 semanas (67,140,141). Sin embargo, en los pacientes con infección por el genotipo 1a, los resultados del ensayo PEARL IV mostraron que este régimen administrado durante 12 semanas necesitaba incorporar ribavirina para aumentar la eficacia del 90% al 97% (139). En pacientes con genotipo 1a y cirrosis compensada, además de añadir ribavirina, el régimen debía extenderse a 24 semanas para aumentar la eficacia del 88,6% al 95,4% (12 y 24 semanas, respectivamente) (66).

Este régimen también ha sido evaluado en numerosas cohortes en práctica real con un número significativo de pacientes, en las que se mostraron altos porcentajes de RVS12 cuando se administraba durante 12 o 24 semanas. En una cohorte de 405 pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4), que recibieron ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir±ribavirina durante 12 o 24 semanas, el porcentaje global de RVS12 fue 98% (143). En el análisis de subgrupos realizado en los pacientes con genotipo 1b y cirrosis que recibieron el régimen durante 12 semanas, la RVS12 fue 96,6%

(n=176). La adición de ribavirina se analizó en el conjunto de pacientes (F3+F4), sin observarse diferencias en la efectividad (la RVS12 fue 97,4% y 98,1% cuando se trató con o sin ribavirina, respectivamente). Los resultados de las cohortes alemana (n=892), española (n=1.567) e israelí (n=416) mostraron unos porcentajes de RVS12 del 96%, 97% y 99%, respectivamente (144-146). La cohorte alemana, que incluyó en su análisis a subgrupos de pacientes normalmente excluidos en los ensayos clínicos, mostró altos porcentajes de RVS12: 95% en los pacientes con cirrosis (n=129), 100% en pacientes con daño renal (n=34) y 96% en otros subgrupos (incluían a 67 pacientes mayores de 70 años y a 48 con fracaso previo a triple terapia basado en inhibidores de la proteasa) (144). Finalmente, los resultados de una cohorte rumana, que incluyó 2.070 pacientes con infección por el genotipo 1b y cirrosis, mostraron una RVS del 96,6%, cuando se administraba ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir con ribavirina durante 12 semanas (147).

Sofosbuvir/ledipasvir

Este régimen puede utilizarse con una duración variable de tratamiento en función de las características del paciente, entre las 8 semanas (en pacientes naïve, sin cirrosis y con CV inferior a 6 millones de copias/ml) y las 24 semanas (pacientes con cirrosis compensada o descompensada o en aquellos que no puedan recibir ribavirina) (19,148).

Los resultados de los ensayos clínicos de sofosbuvir/ledipasvir±ribavirina durante 8, 12 o 24 semanas mostraron unos porcentajes de RVS12 entre 93,0% y 99,1% en pacientes naïve (65,149) y entre el 93,6% y 99,1% en pretratados (150). De los resultados del ION-3 se puede extraer que la duración del tratamiento podía reducirse a 8 semanas en pacientes sin cirrosis sin comprometer la eficacia (94% vs 96%) (65), aunque de acuerdo con un análisis post-hoc esta estrategia era más efectiva en los pacientes con una carga viral basal del VHC inferior a 6 millones de copias/ml. En pacientes cirróticos compensados la RVS12 fue 96,0% cuando este régimen se administró durante 12 semanas con ribavirina y 97% durante 24 semanas sin ribavirina (151). Un análisis integrado de estudios fase II y III de 513 pacientes con infección por el genotipo 1 y cirrosis compensada tratados con sofosbuvir/ledipasvir ±ribavirina mostró una RVS12 del 95% y del 98% cuando el régimen se administró durante 12 y 24 semanas, respectivamente (152).

En práctica real, sofosbuvir/ledipasvir también ha mostrado una elevada efectividad. Los resultados de la cohorte TARGET, que evaluaron este régimen en 1.788 pacientes con infección por el genotipo 1, mostraron una efectividad de al menos el 95% independientemente de la duración del tratamiento y del uso de ribavirina, ajustado por tipo de paciente (153). Es de destacar, que en una cohorte italiana que incluyó 243 pacientes cirróticos con infección por el genotipo 1b, naïve y pretratados con peg-INF+ribavirina, el tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir+ribavirina durante 12 semanas fue menos efectivo que si se prolongaba a 24 semanas sin ribavirina (154). Aunque la

proporción de pacientes pretratados fue mayor en la rama de 12 semanas, los análisis univariante y multivariante mostraron la duración del tratamiento como único factor predictor negativo de respuesta con significación estadística. Los autores indicaron que los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes cirróticos, en los que se basan las recomendaciones de tratamiento de las guías europea y americana, no investigaban el efecto de la duración del tratamiento y de la adición de ribavirina específicamente el genotipo 1b (9,19).

Sofosbuvir+daclatasvir

Sofosbuvir+daclatasvir puede administrarse durante 12 semanas sin ribavirina con excepción de los pacientes con infección por el genotipo 1a y los pretratados. En el caso de los pacientes pretratados, el régimen puede optimizarse mediante la adición de ribavirina o la prolongación del tratamiento a 24 semanas (19,155). Sin embargo, en práctica clínica con los pacientes con infección por el genotipo 1 este régimen ha sido menos utilizado debido a la menor evidencia disponible en comparación con otros AAD.

Se dispone de los resultados de un ensayo clínico fase II de pacientes sin cirrosis (156). Cuando el régimen se administró durante 24 semanas la RVS12 fue 100% en los pacientes naïve con o sin ribavirina, y 95% y 100% en los pacientes pretratados sin y con ribavirina, respectivamente (en todos los subgrupos el tamaño muestral fue menor a 22 pacientes). Los pacientes naïve que recibieron 12 semanas de tratamiento sin ribavirina alcanzaron una RVS12 del 98%.

Varias cohortes en práctica real que incluyeron pacientes con infección por el genotipo 1 han estudiado el régimen de sofosbuvir+daclatasvir, en las que se observó que los pacientes cirróticos se beneficiaban de la adición de ribavirina y de la extensión del tratamiento a 24 semanas (157,158). En una gran cohorte multicéntrica francesa de 768 pacientes se obtuvieron porcentajes de RVS12 del 92% y 99% en pacientes tratados durante 12 semanas sin ribavirina y durante 24 con ribavirina, respectivamente (157). En un programa europeo que incluyó a 186 pacientes con infección por el genotipo 1, cirrosis descompensada y con una esperanza de vida inferior a 12 meses, el tratamiento con sofosbuvir+daclatasvir con o sin ribavirina durante 24 semanas, mostró una RVS12 del 98% (158). En los pacientes pretratados la RVS12 descendió al 87%.

Sofosbuvir+simeprevir

Este régimen mostró unos resultados subóptimos de eficacia en el ensayo clínico fase IIIb COSMOS, con una RVS12 entre el 79% (n=24, pretratados, F0-F2, 24 semanas sin ribavirina) y el 100% (n=16, naïve y pretratados, F3-F4, 24 semanas con ribavirina) (159). Cabe destacar el escaso número de pacientes que fueron incluidos en este ensayo.

Sin embargo, numerosos estudios en práctica real han mostrado porcentajes de curación inferiores a las presentadas con otros regímenes (160,161), de manera que esta combinación actualmente no se encuentra entre las recomendadas para el tratamiento de este genotipo (19).

AAD de comercialización más reciente

Grazoprevir/elbasvir puede administrarse durante 12 semanas sin ribavirina en los pacientes con infección por el genotipo 1, con excepción de los pacientes que presentan mutaciones basales en el gen NS5A o una carga viral del VHC basal superior a 800.000 copias/ml (si no se dispone de test de resistencias basal) (162). Este régimen fue evaluado en 3 ensayos clínicos fase III que incluyeron pacientes con infección por el genotipo 1 y 4. En pacientes naïve y sin cirrosis, los resultados del ensayo clínico C-EDGE TN mostraron una eficacia inferior en el genotipo 1a en comparación con el 1b (92% vs 99%) cuando el régimen se administró durante 12 semanas sin ribavirina (163). Cuando se añadió ribavirina la RVS12 global fue 99,2% (13,7% genotipo 1a, 25,1% pretratados) (164). En pacientes pretratados la RVS12 fue superior en el genotipo 1b (100% vs 91,7%) cuando el régimen se administró durante 12 semanas sin ribavirina. La pérdida de eficacia se asoció a la presencia de mutaciones basales para el gen NS5A. En esta población, la extensión del tratamiento a 16 semanas y la incorporación de ribavirina se asoció a una RVS12 del 100% (165). En los pacientes que habían fracasado previamente a una triple terapia basada en inhibidores de la proteasa la administración de grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas con ribavirina alcanzó una RVS12 del 96,2% (166).

Finalmente, los últimos regímenes pangenotípicos desarrollados también han mostrado una alta eficacia en los pacientes con infección por el genotipo 1. Sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas sin ribavirina fue evaluado en el ensayo clínico fase III ASTRAL-1 (22% cirrosis, 66% naïve), que mostró una RVS12 del 98% (98,1% y 99,1% en genotipo 1a y 1b, respectivamente) (167). Glecaprevir/pibrentasvir ha sido evaluado en 3 ensayos clínicos, en los que alcanzó altos porcentajes de RVS12 cuando se administraba durante 8 (RVS12 99,0%) o 12 semanas (RVS12 97,0%) en pacientes no cirróticos y cirróticos, respectivamente (168-170). El régimen sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, administrado durante 8 semanas en pacientes con infección por el genotipo 1, mostró resultados subóptimos de efectividad (90-92%) con excepción de los pacientes con infección por el genotipo 1b sin cirrosis (98%) (171). En base a estos resultados la duración recomendada de tratamiento para sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir es de 12 semanas. Hasta la fecha no se han publicado resultados en práctica real con estos regímenes.

4.4.1.2. Genotipo 2

En nuestro programa, los pacientes con infección por el genotipo 2 constituyeron solamente el 1,9% de la población, y fueron tratados principalmente con la combinación de sofosbuvir+ribavirina (85%) (durante 12 o 24 semanas en pacientes sin cirrosis o con cirrosis, respectivamente). La RVS12 fue 95%. Este valor es muy similar al publicado en el PEAHC, que incluyó un 2,1% de pacientes con infección por este genotipo, y que alcanzaron una RVS12 del 94,5% (49).

La combinación de sofosbuvir+ribavirina durante 12 semanas ha sido evaluada en distintos ensayos clínicos. En pacientes naïve, los resultados del ensayo POSITRON mostraron una RVS del 92% y 94% en pacientes sin cirrosis y con cirrosis, respectivamente; mientras que en el ensayo FISSION los pacientes pretratados sin cirrosis obtuvieron una mayor eficacia (RVS12 del 100%) (172,173). En el ensayo VALENCE, que incluyó un 56% de pacientes pretratados y un 15% de cirróticos, la RVS12 global para el genotipo 2 fue 93% (174). Posteriormente, la incorporación de peg-INF al régimen en el ensayo LONESTAR-2 permitió aumentar la RVS12 al 96% en todas las poblaciones (175). En práctica real, los resultados de la cohorte prospectiva internacional TARGET, que incluyó a 194 pacientes con infección por el genotipo 2, mostraron una RVS12 del 88% (176). Aunque la efectividad fue mayor en los pacientes naïve sin cirrosis (92%) frente a la de los pretratados o con cirrosis (79% y 83%, respectivamente), este régimen ha dejado de recomendarse en todos los pacientes por las guías de práctica clínica (19).

El régimen de sofosbuvir+daclatasvir durante 12 semanas sin ribavirina en pacientes con infección por el genotipo 2 (con y sin cirrosis) aparece como una alternativa recomendada por las guías europeas, en base a su actividad *in vitro* (19). Este resultado se confirmó con una cohorte de investigación italiana de 19 pacientes intolerantes a la ribavirina que alcanzaron una RVS del 100% (los pacientes no cirróticos recibieron 12 semanas de tratamiento y los cirróticos recibieron 24) (177). Sin embargo, sofosbuvir+daclatasvir no fue usado en los pacientes con infección por el genotipo 2 incluidos en nuestro programa ya que se empleó la otra alternativa recogida en las guías, que era más eficiente de acuerdo con nuestro protocolo (sofosbuvir+ribavirina) (19).

Actualmente, se dispone de 3 combinaciones pangenotípicas que han mostrado una gran eficacia en los pacientes con infección por el genotipo 2: sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Los resultados del ensayo clínico ASTRAL-2 (n=134, 86% naïve, 14% cirrosis compensada) mostraron una RVS12 del 99,3% cuando se administró sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas sin ribavirina (146). La combinación de glecaprevir/pibrentasvir también ha mostrado altos porcentajes de RVS12 cuando se administraba durante 8 (RVS12 98,0%) o 12 semanas (RVS12 100%) en pacientes no cirróticos y cirróticos,

respectivamente (170,178). Finalmente, el ensayo POLARIS-2 evaluó el régimen sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir administrado durante 8 semanas en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con AAD. A diferencia del genotipo 1, en el genotipo 2 la RVS12 fue elevada tanto en no cirróticos como en cirróticos (96% y 100% respectivamente) (171).

Con la aparición de estas últimas combinaciones se ha abierto el abanico de posibilidades de tratamiento sin la necesidad de utilización de ribavirina de los pacientes con infección por este genotipo. Todavía no se disponen de resultados en práctica real de estos regímenes.

4.6.2.3. Genotipo 3

Los pacientes con infección por el genotipo 3 continúan siendo una de las poblaciones más difíciles de curar en comparación con otros genotipos. En nuestro programa, fue este genotipo el único que no alcanzó un porcentaje de RVS12 superior al 90%. Los pacientes con genotipo 3 recibieron principalmente tratamiento con las combinaciones de sofosbuvir+daclatasvir (56%) y sofosbuvir/ledipasvir (43%), que eran los regímenes recomendados en aquel momento de acuerdo con la evidencia científica disponible. Posteriormente, el régimen de sofosbuvir/ledipasvir, con el que se trataron casi la mitad de nuestros pacientes, dejó de recomendarse en las guías debido a la escasa actividad de ledipasvir en el genotipo 3, aunque estos resultados no se han analizado específicamente en nuestro estudio. Sin embargo, los resultados del PEAHC, que incluyen a pacientes con genotipo 3 tratados con sofosbuvir/velpatasvir, mostraron una mayor RVS12 en este genotipo (93,5%) (19).

El primer régimen libre de interferón utilizado en los pacientes con infección por el genotipo 3 fue sofosbuvir+ribavirina. Los resultados del ensayo POSITRON mostraron bajos porcentajes de RVS en pacientes naïve tanto cirróticos como no cirróticos cuando se utilizó durante 12 semanas (RVS12 21% y 61%, respectivamente), aunque la extensión del tratamiento a 16 semanas aumentó la RVS12 al 60% en los pacientes pretratados, incluidos los cirróticos (173). Finalmente, la extensión del tratamiento a 24 semanas permitió mejorar la eficacia en los pacientes naïve cirróticos y no cirróticos (RVS12 del 94%) (174). Sin embargo, en los pacientes cirróticos pretratados este régimen continuaba siendo subóptimo (RVS12 del 60%) (174). En estos pacientes, la incorporación de peg-IFN a sofosbuvir+ribavirina durante 12 semanas incrementó la RVS12 al 83% (179). No obstante, el peor perfil de seguridad y los resultados subóptimos de efectividad han hecho que estos regímenes no están actualmente recomendados por las guías de práctica clínica (9,19).

La combinación de sofosbuvir+daclatasvir fue evaluada en dos ensayos clínicos fase III que mostraron porcentajes de RVS12 entre 88% y 92% (180,181). El papel de la adición de la ribavirina a este régimen antiviral ha sido controvertido debido a los resultados no concluyentes de los ensayos

clínicos y cohortes de práctica real. Tras la publicación de los resultados de ALLY3+ se optimizó el tratamiento en los pacientes cirróticos mediante la adición de ribavirina al régimen (181). Sin embargo, los resultados de una cohorte francesa en práctica real, que incluyó 333 pacientes con infección por el genotipo 3, mostraron que la incorporación de ribavirina a sofosbuvir+daclatasvir durante 24 semanas no mejoraba la efectividad en pacientes con cirrosis (RVS12 82% vs RVS12 86%, con y sin ribavirina, respectivamente) (182). Otras cohortes han mostrado que el tratamiento con sofosbuvir+daclatasvir con o sin ribavirina en genotipo 3 alcanzaba porcentajes de RVS del 88%-96%, observándose los peores resultados en los pacientes pretratados y en aquellos con cirrosis (182,183). En base a estos resultados las guías han emitido sus recomendaciones, que incluyen la adición de ribavirina al régimen en los pacientes pretratados, más la prolongación del tratamiento a 24 semanas en los pacientes con cirrosis (19).

El ensayo clínico fase II ELECTRON-II evaluó la eficacia de sofosbuvir/ledipasvir±ribavirina durante 12 semanas en 101 pacientes con infección por el genotipo 3 (15% cirróticos) (184). En los pacientes naïve la RVS12 fue 64% y 100% cuando recibieron el tratamiento sin o con ribavirina, respectivamente. Todos los pacientes pretratados incorporaron ribavirina al régimen y mostraron una RVS12 del 100%. A pesar de que estos datos sugerían que la adición de ribavirina al régimen podía acortar la duración de la terapia a 12 semanas, el desfavorable perfil farmacocinético de ledipasvir (185,186) y el pequeño tamaño muestral del estudio no permitieron generalizar estos resultados.

Actualmente, los regímenes preferentes recomendados para el tratamiento de pacientes con infección por el genotipo 3 son sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (19). La duración de tratamiento recogida en las fichas técnicas para pacientes sin cirrosis es 8 semanas para glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y 12 semanas para sofosbuvir/velpatasvir (62-64). En los pacientes con cirrosis estas combinaciones deben administrarse durante 12 semanas, con excepción de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, la cual puede mantenerse en 8 (64).

Sin embargo, en este genotipo todavía no está totalmente esclarecido cual es el régimen óptimo de tratamiento (duración y necesidad de ribavirina) (137). La eficacia de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas sin ribavirina en pacientes con infección por genotipo 3 se evaluó en el ensayo clínico ASTRAL-3 (n=227, 29% cirrosis compensada, 74% naïve), que mostró unos porcentajes de RVS12 entre 89% (n=37, cirróticos, pretratados) y 98% (n=163, no cirróticos, naïve). La RVS12 fue superior en los pacientes que no presentaron basalmente mutaciones para el gen NS5A (RVS12 del 97%) (187). Sin embargo, en una revisión de pacientes con infección por el genotipo 3 y cirrosis se concluyó que la prolongación del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir a 24 semanas era más

efectiva, lo que pone en duda la duración óptima del tratamiento (188). La combinación de glecaprevir/pibrentasvir en este genotipo fue evaluada en los ensayos ENDURANCE-3 (naïve, sin cirrosis) y SURVEYOR-2 (naïve y pretratados con o sin cirrosis) (168,169). En los pacientes naïve y sin cirrosis la duración del tratamiento no afectó a la RVS12 (94,9%, 95,3% y 96,5% para 8, 12 y 16 semanas, respectivamente) (168). En los pacientes cirróticos, la RVS12 fue 97,5% para los pacientes naïve y del 95,7% para los pretratados cuando el régimen se administró durante 12 y 16 semanas, respectivamente (169). En pacientes que no habían recibido tratamiento previo con AAD, el régimen sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir alcanzó una RVS12 del 99% en pacientes sin cirrosis cuando recibieron el tratamiento durante 8 semanas, y del 96% en los pacientes cirróticos que recibieron tratamiento durante 8 o 12 semanas (171).

En práctica real, solamente disponemos de los resultados de una cohorte de 293 pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir±ribavirina durante 12 semanas (189). La ribavirina se añadió en el 5% de los pacientes sin cirrosis y en el 58,9% de los cirróticos. El 21,8% de los pacientes eran pretratados (el 4,1% con AAD), el 25,3% eran cirróticos y el 9,2% presentaban coinfección VIH/VHC. Se testaron basalmente las mutaciones de resistencia al NS5A, que estuvieron presentes en el 11,2% de los pacientes. La RVS12 global (intención de tratar modificado) fue del 95,9% (93,2% en los pacientes cirróticos) y la presencia de mutaciones de resistencia al NS5A no afectó a la respuesta (RVS12 del 95,5%). Sin embargo, en el subgrupo de los 11 pacientes que habían fracasado anteriormente a un tratamiento libre del interferón, la RVS12 fue significativamente menor (72,7%). Para el resto de regímenes todavía no se disponen de estudios en práctica real.

4.4.1.4. Genotipo 4

Los pacientes con infección por el genotipo 4 incluidos en nuestro programa alcanzaron un porcentaje de RVS12 del 94,8%, valor muy similar al publicado en el PEAHC (93,9%) (49). Las principales combinaciones de tratamiento empleadas en nuestros pacientes fueron sofosbuvir/ledipasvir±ribavirina (65,6%) y ombitasvir/paritaprevir/r±ribavirina (33,3%).

Un aspecto a destacar es el pequeño número de pacientes con infección por el genotipo 4 incluidos en los distintos estudios, lo que dificulta la extracción de conclusiones sólidas sobre el tratamiento más óptimo. En nuestra cohorte fueron incluidos un total de 96 pacientes con infección por este genotipo, lo que supone un tamaño muestral superior a la mayoría de los ensayos publicados hasta el momento.

La combinación de ombitasvir/paritaprevir/r durante 12 semanas en pacientes con infección por el genotipo 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada fue evaluada en los ensayos PEARLI y AGATE-I, respectivamente (190,191). El 100% de los pacientes sin cirrosis (n=91, 46% naïve) alcanzaron la RVS12 (190), mientras que en los cirróticos (n=59, 51% naïve), con la adición de ribavirina al

régimen se alcanzó una RVS12 del 97% (191). En práctica real, el subgrupo de pacientes de la cohorte alemana reportada por Wezel et al. con infección por el genotipo 4 tratados con ombitasvir/paritaprevir/r mostró una RVS12 del 100% en los pacientes con y sin cirrosis, aunque el número de pacientes con cirrosis no era significativo (144).

La eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en el genotipo 4 fue evaluada en el ensayo SYNERGY, en el que tras 12 semanas de tratamiento el 95% de los 21 pacientes incluidos alcanzaron la RVS12 (192). Pocos pacientes en otro ensayo mostraron una RVS12 del 96% y 100% en los pacientes naïve y con cirrosis, y del 91% en los pretratados o sin cirrosis, respectivamente (193).

Para evaluar la eficacia de sofosbuvir+daclatasvir en el genotipo 4, solamente se dispone del resultado de los 4 pacientes incluidos en el ensayo ALLY-1 y de los 3 incluidos en el ALLY-2 (todos alcanzaron la RVS12) (99,194). Daclatasvir presenta actividad in vitro en este genotipo por lo que la recomendación de su uso se ha hecho por extrapolación de los resultados obtenidos en los pacientes con infección por el genotipo 1.

Actualmente se dispone de otros 4 regímenes de AAD sin ribavirina preferentes para el tratamiento del genotipo 4 (grazoprevir/elbasvir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir). Son 3 los ensayos clínicos que incluyen pacientes con infección por el genotipo 4 para evaluar la eficacia de grazoprevir/elbasvir en esta población. En el ensayo C-EDGE-TN, el 100% de los 18 pacientes naïve (12% cirróticos) tratados durante 12 semanas sin ribavirina, alcanzó la RVS12 (163). En los pacientes pretratados (46% cirróticos) incluidos en el ensayo C-EDGE-TE la adición de ribavirina aumentó la eficacia (RVS12 del 87% al 94% cuando el tratamiento se administró durante 12 semanas y del 60% al 100% durante 16 semanas) (165). La eficacia de sofosbuvir/velpatasvir sin ribavirina durante 12 semanas fue evaluada en el ensayo clínico ASTRAL-1, en el que todos los pacientes (55% naïve, 23% cirróticos) con infección por el genotipo 4 (n=116) incluidos alcanzaron la RVS12 (167). En coinfección VIH/VHC, los 4 pacientes tratados con el mismo régimen incluidos en el ASTRAL-5 alcanzaron RVS (98). La combinación glecaprevir/pibrentasvir mostró una RVS12 del 93,5% cuando se administraba durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis, y del 100% cuando se administraba durante 12 semanas en cirróticos (170,178). Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir administrado durante 8 semanas mostró una RVS12 del 96% y 80% en pacientes sin y con cirrosis, respectivamente (171). Cabe destacar que en cirrosis la evidencia disponible procede de un escaso número de pacientes.

Tampoco se dispone de resultados en práctica real con estas últimas combinaciones.

4.4.1.5. Poblaciones difíciles de tratar

A pesar de los buenos resultados mostrados por los AAD todavía quedan retos por alcanzar debido a los resultados subóptimos de efectividad mostrados en determinadas poblaciones de pacientes (137,195). En ellos el papel de la ribavirina y la duración óptima del tratamiento todavía no están perfectamente definidos, de manera que la monitorización farmacoterapéutica del tratamiento adquiere todavía mayor importancia.

4.4.1.5.1. Cirrosis descompensada

En nuestra cohorte, fueron los pacientes con cirrosis descompensada, junto con los receptores de trasplante hepático y los pacientes con infección por el genotipo 3 los únicos grupos que obtuvieron porcentajes de RVS inferiores al 90%. Estas poblaciones de pacientes no están adecuadamente representadas en los ensayos clínicos y en muchas ocasiones comparten los mismos ensayos. Se disponen de pocos ensayos clínicos específicos con una metodología adecuada que evalúen las distintas poblaciones por separado.

El principal objetivo del tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada que no estén en lista de trasplante hepático es la mejora de la función hepática y de la supervivencia (19). Los pacientes con cirrosis Child-Pugh B han mostrado un mayor beneficio del tratamiento antiviral en comparación con los Child-Pugh C (196). Sin embargo, en los pacientes en lista de trasplante no está totalmente esclarecido cuándo es el momento óptimo de inicio del tratamiento antiviral (pre o post-trasplante), ya que, hasta la fecha, no se disponen de ensayos clínicos adecuadamente diseñados que comparen ambas estrategias. Por un lado, las ventajas del tratamiento antiviral pre-trasplante incluye la mejora de la función hepática, la reducción del riesgo de descompensación y muerte pre-trasplante, la prevención de la reinfección del injerto tras el trasplante, la reducción de las complicaciones perioperatorias y la mejora de la calidad de vida (197), lo que permite incluso la salida de la lista de determinados pacientes (198). Por el otro lado, los pacientes en espera de trasplante hepático presentan una eficacia menor al tratamiento con AAD y una posible reducción de la prioridad de trasplante en el caso de la mejora del MELD score. Además, en algunos pacientes se ha observado un empeoramiento de la función hepática y un aumento de los eventos adversos graves y mortalidad durante el tratamiento con AAD, principalmente en aquéllos con estadios más avanzados de cirrosis (197).

Esta situación dio lugar a un debate acerca de qué pacientes con enfermedad hepática descompensada se podían beneficiar del tratamiento antiviral, debate que, como ya se ha indicado, era especialmente controvertido en aquéllos que se encontraban en lista de trasplante. Actualmente, se ha consensuado que los pacientes con enfermedad más avanzada (MELD superior a 30) o

aquéllos que se espere que vayan a ser trasplantados en un periodo de tres meses no deberían recibir tratamiento antiviral antes del trasplante (199). Los pacientes con enfermedad hepática descompensada Child-Pugh B y/o MELD score inferior a 20 que no tengan síntomas de hipertensión portal u otras condiciones que requieran un trasplante inmediato son candidatos urgentes al tratamiento antiviral (19,199).

Por otro lado, los pacientes con cirrosis descompensada son una población particularmente difícil de tratar. En estos pacientes el empleo de inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la polimerasa no está recomendado debido a su desfavorable perfil farmacocinético, la alterada capacidad de metabolización hepática de los pacientes y a los eventos adversos graves reportados (197). En nuestro programa, fueron los pacientes con cirrosis descompensada (n=53) los que tuvieron el porcentaje de RVS12 más bajo (81,1%). El régimen antiviral más frecuentemente utilizado fue sofosbuvir/ledipasvir (84,9%).

La eficacia de sofosbuvir/ledipasvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en pacientes con infección por el genotipo 1 o 4 y cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) fue evaluada específicamente en la cohorte A de los ensayos clínicos fase II SOLAR 1 y SOLAR-2 (200,201). El tratamiento durante 12 semanas obtuvo una RVS12 entre 85 y 88%, mientras que la extensión a 24 semanas no supuso un aumento de eficacia (78%-96%). El ensayo fase III ALLY-1 evaluó la eficacia y seguridad de sofosbuvir+daclatasvir+ribavirina en los genotipos 1-4 en 60 pacientes (53,1%) con cirrosis, mostrando una RVS12 global del 83% (92%, 94% y 56% en los 12, 32 y 16 pacientes con Child-pugh A, B y C, respectivamente) (194).

En práctica real, una cohorte inglesa que incluyó a pacientes con infección por el genotipo 1 mostró una RVS12 del 85% y 91% en los pacientes que recibieron 12 semanas de sofosbuvir/ledipasvir sin y con ribavirina, respectivamente (n=13 y n=149) (196). La administración de 12 semanas de sofosbuvir+daclatasvir mostró una RVS12 del 50% (n=2), que se aumentó al 88% cuando se añadía ribavirina (n=34). También otras cohortes de pacientes tratadas con sofosbuvir+daclatasvir+ribavirina mostraron resultados similares a los de los ensayos (183). La cohorte TARGET mostró que los regímenes de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir, sofosbuvir/ledipasvir y sofosbuvir+daclatasvir eran efectivos en los pacientes con cirrosis descompensada, al alcanzar una RVS12 global del 96,6% (202). Sin embargo, tras la notificación de varios casos graves de descompensación y fallo hepático, el empleo de regímenes que contengan inhibidores de la proteasa no se recomienda o se contraindica en los pacientes con cirrosis descompensada Child-Pugh B y C, respectivamente (50,203).

Actualmente, el régimen preferente para todos los genotipos es sofosbuvir/velpatasvir+ribavirina durante 12 semanas, en base a los resultados del ensayo clínico ASTRAL4 que incluyó a 267

pacientes con infección por los genotipos 1-6 y cirrosis descompensada, aunque solo incluyó a pacientes Child-Pugh B (204). La adición de ribavirina aumentó la RVS (83-94% a 89-100% para genotipo 1a y 1b, respectivamente), mientras que la extensión de la duración del tratamiento a 24 semanas no mejoró la respuesta. En el genotipo 3, la adición de ribavirina aumentó la RVS12 del 50% al 85%. En práctica real, se dispone de los resultados de una cohorte que incluyó 9 pacientes con infección por el genotipo 3, en los que el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir±ribavirina alcanzó una RVS12 del 100% (189). Como alternativa a este tratamiento, se recomienda sofosbuvir/ledipasvir+ribavirina (genotipos 1 y 4) o sofosbuvir+daclatasvir+ribavirina (genotipos 2 y 3) durante 12 semanas. El tratamiento debe extenderse a 24 semanas cuando se haya recibido tratamiento previo con otro inhibidor del NS5A (9,19).

4.4.1.5.2. Trasplante hepático

La otra población que, en nuestro programa, mostró una RVS12 inferior al 90%, fueron los pacientes receptores de trasplante hepático. Los 53 pacientes incluidos obtuvieron una RVS12 del 86,8%. También fue sofosbuvir/ledipasvir el régimen antiviral más frecuentemente utilizado (79,2%).

En los pacientes receptores de un trasplante hepático, el ensayo SOLAR-1 evaluó la eficacia de sofosbuvir/ledipasvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en la infección por el genotipo 1 y 4 (200). La administración del régimen durante 12 semanas obtuvo una RVS12 del 96%, 96%, 85% y 60% en los pacientes sin cirrosis, en los pacientes Child-Pugh A, Child-Pugh B y Child-Pugh C (n=5), respectivamente. La extensión del régimen a 24 semanas no se tradujo en una mejora de la eficacia. Resultados similares fueron los reportados por el SOLAR-2, en el que pacientes con infección por el genotipo 1 recibieron el mismo régimen de tratamiento antiviral (201). Sin embargo, en este ensayo la extensión a 24 semanas sí aumentó la RVS12. El ensayo CORAL-1, que evaluó el tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir+ ribavirina durante 12 semanas en pacientes con infección por genotipo 1 y trasplante hepático, mostró una RVS12 del 97% (205). Con sofosbuvir+daclatasvir+ribavirina durante 12 semanas, los pacientes incluidos en el ensayo ALLY-1 obtuvieron una RVS12 del 95% en el genotipo 1 (n=41) y del 91% en el genotipo 3 (n=11) (194). En base a estos resultados, todavía no está perfectamente definido cuál es la duración óptima del tratamiento. Por otro lado, los resultados de eficacia de los ensayos son numéricamente superiores a los obtenidos en nuestros pacientes. Esta diferencia puede ser explicada por el mayor porcentaje de pacientes con genotipos diferentes al 1 (22%-25%) incluidos en los ensayos clínicos.

Se disponen de los resultados de numerosos estudios en práctica real que muestran altos porcentajes de RVS12 en pacientes receptores de trasplante hepático tratados con sofosbuvir/ledipasvir o sofosbuvir+daclatasvir (206,207). En una serie que incluyó a 30 pacientes con recurrencia grave del

VHC post-trasplante tratados con sofosbuvir+daclatasvir±ribavirina (77%) o daclatasvir+simeprevir±ribavirina (23%) durante 24 semanas, la RVS12 fue 75%, y la mayoría de los pacientes experimentaron una mejoría en los índices MELD y Child-Pugh (208). La cohorte TARGET incluyó 347 pacientes con trasplante hepático (58% pretratados y 44% cirróticos) de los genotipos 1-6 (86% genotipo 1) que recibieron, en su mayoría, tratamiento con sofosbuvir+ledipasvir±ribavirina (202). Los resultados fueron similares en pacientes con o sin cirrosis (RVS12 96% vs 97%) y en el genotipo 1a y 1b (96% vs 99%). La RVS12 fue 100% en el resto de genotipos, aunque el número de pacientes incluidos fue muy escaso.

Actualmente, los regímenes de tratamiento preferentes en los pacientes receptores de trasplante hepático son glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas. Disponemos de los resultados preliminares del ensayo fase III MAGELLAN-2, que evaluó la eficacia y seguridad de glecaprevir/pibrentasvir en 80 pacientes con trasplante hepático y 20 con trasplante renal con infección por el genotipo 1-6 sin cirrosis, e incluyó a pacientes pretratados con peg-IFN+ribavirina±sofosbuvir (209). El 98% de los pacientes alcanzaron la RVS12 y no se produjo ninguna discontinuación por eventos adversos. Con el régimen de sofosbuvir/velpatasvir se han concluido dos ensayos clínicos, aunque todavía no se dispone de los resultados (210,211). Algunas de las ventajas que presenta éste frente al anterior es la posibilidad de usarlo en pacientes con cirrosis descompensada y el perfil más favorable de interacciones con los fármacos inmunosupresores (9). Todavía no se disponen de datos en práctica real con estas combinaciones.

Una de las principales limitaciones en el tratamiento de los pacientes con trasplante hepático son las interacciones farmacológicas entre el régimen antiviral (principalmente con los inhibidores de la proteasa) y los fármacos inmunosupresores. La coadministración de ombitasvir/paritaprevir/r con everólimus y la de simeprevir, grazoprevir/elbasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir con ciclosporina está contraindicada (19). En nuestra cohorte, estas interacciones fueron detectadas y manejadas antes del inicio del tratamiento antiviral, mediante la modificación del tratamiento inmunosupresor. Para el manejo del resto de interacciones se realizó una monitorización farmacocinética para el ajuste más preciso de la dosis de los inmunosupresores. De esta manera se evitaron los posibles eventos adversos asociados a una incorrecta dosificación.

4.4.1.5.3. Pacientes con enfermedad renal avanzada

El tratamiento estándar de los pacientes con insuficiencia renal se basa en las combinaciones con inhibidores de la proteasa que no contengan sofosbuvir, ya que no requieren ajuste de dosis. En nuestro programa la RVS12 alcanzada por esta población de pacientes fue del 92,3%. Los regímenes utilizados fueron principalmente ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir (62%) y

sofosbuvir/ledipasvir (36%), este último en pacientes con un filtrado glomerular (FG) superior a 30 mililitros/minuto/1,73metros² (ml/min/1,73m²).

La prevalencia de infección por el VHC en pacientes con insuficiencia renal es superior a la de la población general debido a la relación recíprocamente negativa entre ambas enfermedades (212). Por un lado, la infección por el VHC incrementa el riesgo de fracaso renal (213) y, por otro, la presencia de insuficiencia renal grave aumenta el riesgo de adquirir infección por el VHC (fundamentalmente en la diálisis) (214). El acceso al tratamiento antiviral es prioritario en esta población de pacientes debido a que reduce el riesgo de complicaciones hepáticas y extrahepáticas (19).

En los pacientes con un FG superior a 30 ml/min/1,73m² no existen diferencias en las recomendaciones del tratamiento antiviral con respecto a la población general (19). Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal grave (FG inferior a 30 ml/min/1,73m²) sofosbuvir 400 mg produce un deterioro del 20% en la función renal, de manera que el uso de las combinaciones que contengan este fármaco están contraindicadas, aunque en la práctica clínica han sido utilizadas (148,215).

Los ensayos clínicos fase III realizados específicamente en pacientes con infección por el genotipo 1 e insuficiencia renal grave (estadio 4-5) fueron RUBY-1 y C-SURFER, con resultados similares a los nuestros (216,217). En el ensayo RUBY-1 se incluyeron a 20 pacientes naïve, sin cirrosis, que fueron tratados con ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir±ribavirina durante 12 semanas; mientras que C-SURFER incluyó a 253 pacientes naïve y pretratados, cirróticos y no cirróticos, tratados con grazoprevir/elbasvir durante 12 semanas. La RVS12 global fue 90% y 94,4% para ambos regímenes, respectivamente. La reciente publicación de los resultados del ensayo clínico EXPEDITION-4 han mostrado una elevada eficacia de glecaprevir/pibrentasvir durante 12 semanas en 104 pacientes con insuficiencia renal grave (82% en hemodiálisis, 19% cirróticos), que alcanzaron una mayor RVS12 (98%) comparada con los estudios disponibles hasta el momento (218). En los 11 pacientes con infección por el genotipo 3, la RVS12 fue del 100%. Además, ha mejorado las posibilidades de tratamiento de los pacientes con infección por el genotipo 2 y 3, donde hasta entonces los regímenes de tratamiento óptimos estaban basados en el sofosbuvir.

Otros estudios en práctica real obtuvieron todavía mejores resultados de efectividad. En una cohorte de 34 pacientes con infección por el genotipo 1 y 4 e insuficiencia renal moderada-grave, que recibieron ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir, alcanzaron una RVS12 del 100% (144). También fue 100% la RVS12 de los 19 pacientes con infección por el genotipo 1 e insuficiencia renal terminal o hemodializados, que recibieron sofosbuvir/ledipasvir a días alternos durante 12 semanas (219).

4.4.1.5.4. Pacientes con coinfección VIH/VHC

La infección por el VHC es frecuente en los pacientes VIH y constituye su principal causa de muerte (10,220). En pacientes coinfectados, la RVS reduce significativamente el riesgo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático y muerte por hepatopatía (221,222). Además, también parece reducir el riesgo de progresión de la infección por VIH y las muertes de causa no hepática (195,223).

La evidencia publicada muestra que la coinfección VIH/VHC no tiene impacto en el resultado del tratamiento con AAD; por lo tanto, se ha asumido que la eficacia y seguridad de los distintos regímenes terapéuticos no son diferentes. De esta manera, en las guías de práctica clínica no se hace diferencia entre ambas poblaciones y, en términos generales, las pautas de tratamiento con AAD recomendadas en pacientes coinfectados son las mismas que en mono infectados (9,19). Sin embargo, no existen estudios adecuadamente diseñados que hayan demostrado que la respuesta sea exactamente igual. En base a este dato, las Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C señalan que en el paciente coinfectado no pueden darse recomendaciones firmes sobre pautas con mayor riesgo de recidiva (96).

En nuestro programa, en la población de pacientes con coinfección VIH/VHC la efectividad del tratamiento con AAD fue similar a la esperada, con una RVS12 del 92,2%. Los regímenes antivirales más frecuentemente utilizados en esta población fueron sofosbuvir/ledipasvir (53,7%) y ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir (26,3%).

Son pocos los ensayos clínicos que incluyen pacientes con coinfección VIH/VHC. La eficacia de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir se evaluó en el ensayo clínico TURQUOISE-I, que alcanzó porcentajes de RVS12 similares a los nuestros (91-94%) (100). La eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en pacientes naïve y pretratados con o sin cirrosis fue estudiada en el ensayo ION-4, que mostró una RVS12 del 96% en el genotipo 1 y del 100% en los 8 pacientes con genotipo 4 (97). En los 50 pacientes pretratados con infección por el genotipo 1, en el ensayo ERADICATE se observó una RVS12 del 98% (224). El régimen de sofosbuvir+daclatasvir fue también evaluado en el ensayo ALLY-2, en el que los pacientes con infección por el genotipo 1 y 4 mostraron una RVS12 superior al 95% (99). Los resultados del ensayo C-EDGE-COINFECTION también mostraron porcentajes de RVS12 superiores al 95% en los pacientes con infección por los genotipos 1 y 4 tratados con grazoprevir/elbasvir (101). Sin embargo, la eficacia fue algo menor en el ensayo C-WORTHY (RVS12 del 91-92% en genotipo 1) (225). El ensayo ASTRAL-5 evaluó la eficacia del régimen sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas sin ribavirina en 106 pacientes con infección por los genotipos 1-4. El porcentaje global de RVS12 fue 95%, con peores resultados en los genotipos 1b y 3 (92% en ambos casos) (98). La combinación de glecaprevir/pibrentasvir mostró una RVS12 del

100% en los genotipos 1, 4, 5 y 6, del 90% en el genotipo 2 y del 99% en el genotipo 3, aunque el número de pacientes en cada brazo fue inferior a 30 (con excepción del genotipo 1) (102).

Son numerosas las cohortes en práctica real que confirman la efectividad de los regímenes antivirales en pacientes con coinfección VIH/VHC (220,226). Concretamente, en la Comunidad de Madrid hay dos cohortes en práctica real publicadas hasta el momento que muestran resultados similares a los nuestros (227,228). La cohorte Madrid incluyó 482 pacientes coinfectados con infección por los genotipos 1-4, incluyendo pacientes con enfermedad hepática avanzada (50%) y pretratados (47%) (227). El tratamiento con distintas combinaciones de AAD (sofosbuvir/ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir, sofosbuvir+daclatasvir y sofosbuvir+simeprevir) mostró un porcentaje global del 94% (91,4% en pacientes con cirrosis) (227). En pacientes con infección por el genotipo 3, la cohorte CORE mostró una RVS12 del 94,4% y del 89,0%, cuando se trataban con sofosbuvir+daclatasvir±ribavirina y sofosbuvir/ledipasvir±ribavirina, respectivamente, también con peores resultados en los pacientes cirróticos (228).

4.4.1.5.5. Hepatocarcinoma

De los 21 pacientes con carcinoma hepatocelular incluidos en nuestro programa, alcanzaron la RVS12 el 95,2%. Todos los pacientes estaban en remisión completa en el momento del tratamiento.

Los resultados de eficacia de los AAD en esta población de pacientes son limitados ya que los pacientes con hepatocarcinoma son excluidos en la mayoría de ensayos clínicos. Los datos disponibles sobre efectividad proceden de cohortes retrospectivas en práctica real. En la revisión publicada por Kushner et al., que incluyó 6 estudios que evaluaban la efectividad de los AAD en pacientes con hepatocarcinoma, se concluyó que los porcentajes de RVS12 en estos pacientes fueron inferiores, en comparación con los de los pacientes sin hepatocarcinoma (229). La cohorte que más pacientes incluyó fue la de Beste et al., donde la RVS12 alcanzada por los pacientes con (n=482) y sin (n=16.863) hepatocarcinoma fue 74% y 91%, respectivamente (230). La cohorte TARGET incluyó pacientes sin hepatocarcinoma (87%), pacientes con hepatocarcinoma no tratado o tratado parcialmente (5%) y pacientes con hepatocarcinoma en respuesta completa (8%) (231). La RVS12 fue 87%, 72% y 78% en cada subgrupo, respectivamente. Aunque la historia de descompensación hepática y la infección por el genotipo 3 fueron más frecuentes en los pacientes no tratados o parcialmente tratados, cuando se realizó el análisis ajustado por descompensación hepática, se obtuvo que la presencia de hepatocarcinoma se asociaba a una peor respuesta.

La infección crónica por el VHC es una de las principales causas de desarrollo de carcinoma hepatocelular (232). En los pacientes cirróticos, la incidencia anual de hepatocarcinoma se encuentra entre el 3% y el 7%. Desde la aparición de las terapias basadas en interferón, la incidencia de hepatocarcinoma se ha reducido en más de un 70% (233). Diversos metanálisis de estudios de regímenes basados en interferón han mostrado que la RVS reduce el riesgo de hepatocarcinoma a medio-largo plazo (232-234). Sin embargo, desde la aparición de los AAD han sido descritos casos tanto de aparición de “novo” como de recurrencia tras un tratamiento curativo de hepatocarcinoma (232,235). Por ello, el impacto de la RVS en el desarrollo de hepatocarcinoma en función del tratamiento empleado (regímenes libres de interferón vs regímenes basados en interferón) es actualmente objeto de debate.

Por un lado, distintos estudios han investigado la relación entre el tratamiento con AAD con el aumento del riesgo de ocurrencia o de recurrencia de hepatocarcinoma. Conti et al. encontraron que la RVS alcanzada con los AAD no reducía la ocurrencia de hepatocarcinoma en una cohorte de 285 pacientes (3,2% tras 24 semanas de seguimiento) (236). Sin embargo, Ravi et al. encontraron una tasa de ocurrencia del 9,1% a los 6 meses de tratamiento en una cohorte de 66 pacientes (237). En la misma línea, Kozbial et al. mostraron una incidencia del 6,6% tras 12 meses de seguimiento en 195 pacientes con enfermedad hepática avanzada (238). Estas tasas fueron mayores a la reportada por cohortes históricas (inferior al 1,5%) (239). Por otro lado, dos grandes estudios han encontrado una reducción del 71%-76% en el riesgo de ocurrencia de hepatocarcinoma tras el tratamiento con AAD. Ioannou et al. en una cohorte de 63.354 pacientes (35% recibieron regímenes libres de interferón) mostraron una reducción significativa (71%) del riesgo de hepatocarcinoma en los pacientes con RVS, independientemente del tipo de tratamiento antiviral recibido (AAD o AAD+regímenes basados en interferón vs regímenes basados en interferón) (240). En el estudio retrospectivo de Kanwal et al., que incluyó a 22.500 pacientes tratados con AAD, la reducción del riesgo fue del 76%, aunque éste continuaba siendo elevado en los pacientes con cirrosis (241).

Más controvertido aún es el impacto de los AAD en el riesgo de recurrencia de hepatocarcinoma. En el estudio multicéntrico español, Reig et al. mostraron una tasa de recurrencia del 27,6% a los 6 meses de seguimiento tras el tratamiento con AAD en 58 pacientes en repuesta completa al tratamiento del hepatocarcinoma (242). Similares fueron los resultados reportados por Conti et al., (recurrencia del 28,8% tras 6 meses) (236). Por otro lado, tres cohortes prospectivas francesas, que incluyeron un gran número de pacientes, no evidenciaron el aumento de la recurrencia de hepatocarcinoma tras el tratamiento con AAD (243), así como otros estudios de reciente publicación (232). Más allá, el análisis multivariante de una cohorte prospectiva japonesa de 178

pacientes mostró que el tratamiento con AAD reducía el riesgo de recurrencia de hepatocarcinoma (244).

Recientemente ha sido publicado el metanálisis de Waziry et al, que incluyó 41 estudios prospectivos y retrospectivos (n=13.875), y cuyos resultados han mostrado que el riesgo de ocurrencia y recurrencia de hepatocarcinoma con los regímenes libres de interferón es mayor que con los basados en interferón (245). Sin embargo, un análisis de subgrupos mostró que la erradicación del VHC se asociaba a una reducción en el desarrollo de hepatocarcinoma del 63%. Además, cuando se realizaba un ajuste por tiempo de seguimiento y edad, el tratamiento con AAD no se asociaba a un aumento de la ocurrencia o recurrencia de hepatocarcinoma. La edad y la enfermedad hepática avanzada son factores predictores de desarrollo de hepatocarcinoma (246). Los autores lo justificaron por el hecho de que el perfil más favorable de seguridad de los AAD en comparación con los regímenes basados en interferón permitía tratar más frecuentemente a pacientes más mayores con estado de cirrosis más avanzada.

En base a estos datos, en diciembre de 2016, la Agencia Española del Medicamento publicó una nota informativa sobre la recurrencia de carcinoma hepatocelular tras el tratamiento con ADD (247). Las recomendaciones emitidas por la AEMPS al respecto fueron:

- Los pacientes sin carcinoma hepatocelular previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de carcinoma hepatocelular, de acuerdo a las guías de práctica clínica.
- Como medida de precaución, en los pacientes infectados por VHC con carcinoma hepatocelular que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento antiviral para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

De esta manera, el uso de los AAD en pacientes con hepatocarcinoma requiere una especial consideración en la programación del inicio del tratamiento y seguimiento tras el mismo. La evidencia disponible sugiere que el tratamiento con AAD debe iniciarse tras el tratamiento curativo del hepatocarcinoma en los pacientes cirróticos (197).

4.4.1.5.6. Fracaso previo a un régimen de AAD

A pesar de la gran eficacia de los AAD, el riesgo de fracaso virológico al primer régimen se encuentra en torno al 4 % (195). Tradicionalmente, han sido considerados factores desfavorables de respuesta la presencia de infección por el genotipo 1a o 3, la carga viral basal superior a 800.000 UI/ml, la

presencia de mutaciones de resistencia a elbasvir, el fracaso previo a biterapia con peg-INF y ribavirina y la presencia de cirrosis (50).

4.4.1.5.6.1. Fracaso a triple terapia basada en peg-INF+ribavirina con inhibidores de la proteasa

Los 47 pacientes incluidos en nuestro programa que habían fracasado previamente a una triple terapia basada en inhibidores de la proteasa mostraron una RVS12 del 91,5%. Estos pacientes deben tratarse con un régimen que incluya sofosbuvir y un inhibidor de NS5A (19). En nuestro programa, los pacientes fueron tratados principalmente con sofosbuvir/ledipasvir (91,5%).

La eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en pacientes que habían fracasado previamente a una triple terapia fue evaluada en el ensayo ION-2, en el que los 103 pacientes que recibieron dicha combinación con o sin ribavirina durante 12 semanas mostraron una RVS12 superior al 95% (150). La extensión del tratamiento a 24 semanas no modificó substancialmente la respuesta en los pacientes sin cirrosis, pero sí en los 27 pacientes cirróticos (RVS12 del 85%-86% vs 100%). En el ensayo SIRUS la administración de sofosbuvir/ledipasvir durante 12 semanas con ribavirina o 24 semanas sin ribavirina mostró una RVS12 del 96% y del 97%, respectivamente (151). La adición de ribavirina al régimen de sofosbuvir+daclatasvir durante 24 semanas aumentó la RVS12 al 100% en 40 pacientes sin cirrosis (156). La administración del sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas sin ribavirina mostró una RVS12 del 100% en los 48 pacientes pretratados incluidos en el ensayo ASTRAL-1 (167).

En práctica real, son numerosas las cohortes que incluyen a pacientes con fracaso previo a triple terapia para evaluar la efectividad de los AAD (137). En la recientemente publicada cohorte SOFTRIH de pacientes coinfectados, se evaluó la eficacia y seguridad del régimen de sofosbuvir/ledipasvir en 68 pacientes con infección por el genotipo 1 que habían recibido previamente a un inhibidor de la proteasa de primera generación con peg-INF+ribavirina (248). La administración del tratamiento durante 12 o 24 semanas (en el 39,7% de pacientes cirróticos) alcanzó una RVS12 global del 95,6%, siendo similar en cirróticos y no cirróticos.

4.4.1.5.6.2. Fracaso a regímenes libres en interferón

Nuestro Programa de Atención Farmacéutica Especializada no dispone de los resultados de los pacientes que habían fracasado previamente a un régimen libre de interferón ya que estos fueron excluidos del análisis debido a la escasa muestra disponible durante el periodo de inclusión.

En el caso de las terapias de AAD libres de interferón, la cuidadosa selección de los pacientes incluidos en los ensayos y el tamaño muestral, muchas veces limitado, no permite la determinación de factores predictores o desfavorables de respuesta a estos fármacos. El conocimiento de factores

predictores a un régimen particular puede ayudar a orientar las decisiones para la selección individualizada del tratamiento en los pacientes.

En práctica real, disponemos de los resultados de una cohorte que incluyó a 21.142 pacientes con infección por el genotipo 1 tratados con sofosbuvir/ledipasvir±ribavirina durante 8 o 12 semanas o con ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir±ribavirina durante 12 semanas que investigó la presencia de factores predictores de RVS (249). La cirrosis o carga detectable de RNA del VHC en la semana 4 de tratamiento se asociaron a una peor respuesta en ambos regímenes. Para sofosbuvir/ledipasvir se encontró que la raza africo-americana, el índice de masa corporal bajo o elevado y los inhibidores de la bomba de protones también fueron factores negativos de efectividad. En la cohorte ERCHIVES, que incluyó a 4.257 pacientes (genotipos 1-4) que habían recibido un régimen basado en sofosbuvir, el índice de masa corporal aumentado, la presencia de cirrosis y el tratamiento previo del VHC fueron factores desfavorables de respuesta (250). Concretamente en pacientes con coinfección VIH/VHC, la cohorte CORE de la Comunidad de Madrid encontró el sexo masculino, la inmunosupresión relacionada con el VIH, la carga viral del VHC, la gravedad de la enfermedad hepática y el uso de regímenes subóptimos de AAD (sofosbuvir+ribavirina, sofosbuvir+simeprevir y sofosbuvir+daclatasvir) como factores predictores de fracaso (228).

La elección del régimen de tratamiento con AAD va a depender del genotipo, de la presencia de cirrosis, de mutaciones de resistencia y del fracaso a tratamientos previos (19). El papel de la realización del test de resistencias para la selección del tratamiento antiviral todavía no está totalmente definido. Aunque existen numerosas mutaciones que confieren resistencia a los AAD y que afectan principalmente al genotipo 1, no se dispone de un algoritmo específico que dirija la elección del régimen antiviral.

Sofosbuvir tiene una alta barrera genética. Las mutaciones clínicamente significativas que confieren resistencia a sofosbuvir son excepcionales y reversibles tras la retirada del fármaco antiviral (L159F, S282T, L320I/F/V, V321A). Por el contrario, los pacientes que fracasan a inhibidores de la proteasa, inhibidores del NS5A o a dasabuvir, seleccionan más fácilmente virus con mutaciones de resistencia a estos fármacos, que pueden persistir durante varios años después del tratamiento (19). Idealmente, los regímenes de retratamiento deben estar basados en el sofosbuvir combinado con un fármaco de las otras tres familias, idealmente sin resistencia cruzada. La duración del tratamiento debe ser de 12 semanas con ribavirina, con extensión a 24 en el caso de las poblaciones más difíciles de tratar. Se dispone de los resultados de un ensayo clínico abierto que incluyó a los pacientes con genotipo 1 que habían fracasado a los regímenes basados en sofosbuvir (sofosbuvir+placebo, sofosbuvir+ribavirina o sofosbuvir+peg-inf+ribavirina) (251). Los resultados mostraron que el

retratamiento con sofosbuvir/ledipasvir+ribavirina durante 12 semanas obtenía una RVS12 del 98%.

La eficacia de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir se evaluó en el ensayo clínico QUARTZ-1, que incluyó 20 pacientes con infección por el genotipo 1 que habían fracasado a un régimen libre de interferón, y mostró una RVS12 del 95% (252). El retratamiento con sofosbuvir+grazoprevir/elbasvir+ribavirina se analizó en el ensayo C-SWIFT-RETREATMENT, en el que los 23 pacientes con infección por el genotipo 1 que habían fracasado previamente al mismo régimen sin ribavirina (administrado durante 4-8 semanas) alcanzaron la RVS12 (253).

Actualmente, los regímenes preferentes de tratamiento de los pacientes que han fracasado previamente a AAD son las combinaciones pangénóticas de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir o sofosbuvir/velpatasvir. Esta recomendación se hace en base a los resultados de los ensayos POLARIS 1 (tratamiento previo con inhibidores del NS5A) y POLARIS 4 (tratamiento previo sin inhibidores del NS5A), que para sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir administrado durante 12 semanas mostraron una RVS12 del 96% y 98%, respectivamente. El ensayo POLARIS 4, que incluyó una rama de pacientes tratados con sofosbuvir/velpatasvir, mostró una RVS12 del 90% cuando este régimen se administró durante 12 semanas (254). En un ensayo fase II, que incluyó 69 pacientes que habían fracasado previamente a sofosbuvir/velpatasvir durante 4-12 semanas, el retratamiento con sofosbuvir/velpatasvir+ribavirina durante 24 semanas alcanzó una RVS12 del 97% en el genotipo 1 (n=34), del 91% en el genotipo 2 (n=14) y del 76% en el genotipo 3 (n=17) (255).

En determinadas poblaciones, como en insuficiencia renal, en las que el empleo de sofosbuvir y ribavirina no está recomendado, son necesarios regímenes alternativos libres de estos fármacos. El ensayo clínico fase II MAGELLAN-1 (parte 1 y 2) investigó la combinación de glecaprevir/pibrentasvir±ribavirina en el retratamiento de pacientes con infección por el genotipo 1, 4, 5 o 6 que habían fracasado previamente a un régimen de AAD (256,257). La administración del régimen durante 12 o 16 semanas mostró una RVS12 entre el 89% y 95%. En pacientes con exposición previa a inhibidores de NS5A fue necesario extender la duración a 16 semanas. En el ensayo REVENGE, que evaluó la eficacia de grazoprevir/elbasvir+sofosbuvir+ribavirina durante 16 o 24 semanas, se alcanzó una RVS12 del 96% en los 25 pacientes genotipo 1 o 4 que habían fracasado a un régimen basado en daclatasvir, sofosbuvir o simeprevir con presencia de mutaciones de resistencia (258).

Hasta ahora, la evidencia disponible en práctica real en el tratamiento de pacientes con fracaso previo a AAD de más reciente comercialización es limitada en todos los genotipos, e incluye solamente a 15 pacientes (259).

4.4.2. Resultados de seguridad

Los AAD presentan un perfil de seguridad más favorable que los regímenes anteriores que incluían peg-INF o los inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir y telaprevir) (260,261), sin mostrar diferencias en los eventos adversos graves entre los distintos antivirales (260).

En nuestro programa, el 85,5% de los pacientes sufrieron al menos un evento adverso, aunque la gran mayoría fueron leves. El porcentaje de discontinuación por eventos adversos fue bajo, ya que solamente 11 pacientes (1%) sufrieron un evento adverso que llevó a la interrupción temprana del tratamiento antiviral. Estas cifras son comparables a las de los ensayos clínicos (262). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que reportaron eventos adversos de grado 3/4 fue 7,6%. Este valor es superior al mostrado por la mayoría de los ensayos, en los que la incidencia de eventos adversos graves fue inferior al 5% por norma general (262). Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia (38,8%), seguido de cansancio (37,2%) y prurito (22,4%). Estos resultados son consistentes con los mostrados en los ensayos clínicos y en distintas cohortes en práctica real que confirman la buena tolerabilidad de los AAD (19,137).

La seguridad de sofosbuvir cuando se administra con peg-INF+ribavirina ha sido evaluada en varios ensayos que incluyeron pacientes naïve y pretratados (263-265). La incidencia de eventos adversos graves y el porcentaje de discontinuación por eventos adversos fue inferior al 5% y al 2%, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes fueron fatiga, cefalea e insomnio, y los eventos adversos sistémicos (pseudo-gripales) fueron menores cuando no se administraba peg-INF.

El ensayo COSMOS evaluó la seguridad de sofosbuvir+simeprevir en 167 pacientes (24% naïve, 25% cirróticos) que recibieron el tratamiento durante 12 o 24 semanas, con o sin ribavirina (159). La incidencia global de eventos adversos graves fue 2% y de discontinuación temprana por toxicidad, 2% (todos de la rama de 24 semanas). Los eventos adversos más frecuentes fueron rash, prurito y fotosensibilidad. La fotosensibilidad e hiperbilirrubinemia fueron los eventos adversos más característicos de simeprevir (262).

La seguridad de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir con ribavirina fue evaluada en el ensayo SAPPHIRE I y II (138,140). El 3,5% de los pacientes sufrieron un evento adverso grave, aunque solo en el 0,5% de los casos llevó a la discontinuación del tratamiento antiviral. En los ensayos PEARL II, III y IV, los pacientes recibieron el régimen con o sin ribavirina (n=401 y n=509, respectivamente) (139,141). El porcentaje de eventos adversos graves fue 1% y 1,2% y de discontinuación por eventos adversos 0,5% y 0,4% en los pacientes que añadieron ribavirina o no al tratamiento, respectivamente. En los pacientes cirróticos, los ensayos TURQUOISE II y III obtuvieron un porcentaje de discontinuación por eventos adversos del 2,0% y 0%, respectivamente

(66,67). De forma general, la incidencia global de eventos adversos fue similar a la mostrada en nuestro estudio (67,0%-91.8%) y los eventos adversos más comunes en los ensayos fueron prurito, cansancio, náuseas, insomnio y cefalea. Los eventos adversos más característicos de este régimen fueron la hiperbilirrubinemia y la elevación de alanina transaminasa (262).

El perfil de seguridad de sofosbuvir/ledipasvir se basa en los datos obtenidos de 1.088 pacientes que recibieron ribavirina y de 834 que no la recibieron, con un porcentaje de discontinuación por eventos adversos inferior al 1% y al 2%, respectivamente (148). El 69-95% de los pacientes sufrieron al menos un evento adverso y la incidencia de eventos adversos graves fue inferior al 3%. Los eventos adversos más frecuentes fueron fatiga, dolor de cabeza e insomnio. Una de las principales limitaciones de ledipasvir es su interacción con los inhibidores de la bomba de protones, que requiere una modificación en la técnica de administración (59).

La seguridad de sofosbuvir+daclatasvir fue evaluada en 205 pacientes con infección por el genotipo 3 (180,181). El ensayo ALLY-3, que incluyó a 152 pacientes (21% cirróticos) tratados durante 12 semanas sin ribavirina, mostró una incidencia de eventos adversos graves del 1%. Esta incidencia fue mayor (10%) en los pacientes cirróticos incluidos en el ALLY-3+, que recibieron también ribavirina junto a sofosbuvir+daclatasvir durante 12 o 16 semanas. En ambos ensayos, ningún paciente interrumpió tempranamente el tratamiento por toxicidad. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea, fatiga e insomnio.

Respecto a grazoprevir/elbasvir, su seguridad fue evaluada en 3 ensayos controlados con placebo y 7 estudios clínicos de fase II y III no controlados con aproximadamente 2.000 pacientes con enfermedad hepática compensada (105). Los eventos adversos graves y la discontinuación por eventos adversos fueron poco frecuentes (inferior al 1% en ambos casos), sin observarse diferencias con respecto a la presencia de cirrosis. Los eventos adversos más frecuentes fueron cansancio y cefalea.

Con la incorporación de los últimos AAD (sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), el perfil de seguridad de los tratamientos ha mejorado. Estos nuevos fármacos, además de no necesitar la incorporación de ribavirina al régimen terapéutico, pueden utilizarse con pautas más cortas en la mayoría de las poblaciones, lo que se traduce en una mejora de la tolerabilidad. La evaluación de la seguridad de estas combinaciones se basó en los datos combinados de los ensayos clínicos fase 2 y 3, en los que participaron más de 1.000 pacientes (106-108). El porcentaje de pacientes con eventos adversos graves y de discontinuación del tratamiento por eventos adversos fue 3,2% y 0,2% respectivamente para sofosbuvir/velpatasvir, inferior al 1% con glecaprevir/pibrentasvir e inferior al 0,1% con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

En práctica real, los resultados preliminares del Registro Nacional Francés del Tratamiento con AAD para el VHC mostraron un mayor porcentaje de modificación o discontinuación del tratamiento por eventos adversos (7,9% con 25 fallecimientos y 68 eventos adversos no hepáticos) (137). Se dispone de los resultados de una cohorte, publicada por Calleja et al., que incluyó un número muy significativo de pacientes que recibieron tratamiento con el régimen de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir±ribavirina (n=1.567) y de sofosbuvir/ledipasvir±ribavirina (n=1.758) (145). La incidencia de eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento fue 1,7% y 1,5% con ambos regímenes, respectivamente. La incidencia de eventos adversos graves fue 5,4% para ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir y del 5,5% para sofosbuvir/ledipasvir.

En la cohorte alemana del Registro de la Hepatitis C, que incluyó 1.017 pacientes que recibieron tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir±ribavirina, se notificaron eventos adversos graves en el 2% de los pacientes y las discontinuaciones de tratamiento ocurrieron en el 1,5% (144). Una cohorte multicéntrica española evaluó las interacciones y el perfil de seguridad de 177 pacientes que recibieron el régimen ombitasvir/paritaprevir/r±dasabuvir con o sin ribavirina, mostrando también resultados similares (92). Durante el tratamiento antiviral, el 37,9% presentó al menos un evento adverso. Fue necesaria la discontinuación del régimen antiviral en 4 pacientes.

La cohorte ERCHIVES comparó la toxicidad hematológica en 4.257 pacientes (genotipo 1-4) que recibieron regímenes basados en sofosbuvir con los regímenes basados en boceprevir (250). Fueron incluidos pacientes con cirrosis (37,2%), enfermedad renal (14,3%) y abuso de alcohol o drogas (79,8%). El 1,4% de los pacientes que recibieron sofosbuvir desarrolló anemia grado 3/4, aunque con sofosbuvir/ledipasvir la incidencia fue 0,5% (muy similar a la nuestra global del 0,6%). La incidencia de anemia, trombocitopenia o neutropenia grado 3/4 fue significativamente menor con sofosbuvir en comparación con boceprevir, tal como era de esperar.

En pacientes con enfermedad hepática descompensada diversos ensayos han demostrado que el tratamiento con AAD mejora la clínica y los parámetros bioquímicos (183,201,266). Sin embargo, también se ha observado un empeoramiento de la función hepática en determinados pacientes, principalmente en aquellos con estadios más avanzados de cirrosis (267). Fernández-Carrillo et al. mostraron una mayor incidencia de eventos adversos graves en los pacientes con Child-Pugh B o C en comparación con los Child-Pugh A (50% vs 12%), y fue la descompensación hepática el más frecuente (268). Observaron un aumento de la mortalidad durante el periodo del estudio (de 0,9% a 6,4%) e identificaron el grado de MELD igual o superior a 18 como un factor de riesgo independiente de mortalidad.

Durante el desarrollo de nuestro Programa de Atención Farmacéutica Especializada se produjo el fallecimiento de 5 pacientes (0,5%), aunque en ninguno de los casos estuvo relacionado con el tratamiento antiviral. Nuestros resultados son muy similares a los reportados por Calleja et al., que reportaron un 0,5% de fallecimientos tanto en los pacientes que recibieron ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir como en los que recibieron sofosbuvir/ledipasvir (145). El Registro Nacional Francés, en sus resultados preliminares, notificó el fallecimiento de 25 pacientes durante el tratamiento con AAD (4 como consecuencia de la cirrosis y 21 como consecuencia de eventos adversos hepáticos: descompensación de la cirrosis, hepatocarcinoma y trasplante hepático) (137).

Uno de los aspectos del Programa de Atención Farmacéutica mejor valorados por nuestros pacientes fue la información proporcionada por el farmacéutico para el manejo de los eventos adversos, así como las recomendaciones higiénicas y dietéticas. En cualquier caso, tanto los pacientes como los profesionales sanitarios deben evitar adquirir una excesiva confianza en la seguridad de los AAD, de manera que la monitorización estrecha de los eventos adversos continúa siendo fundamental, así como la notificación de los mismos al Centro Regional de Farmacovigilancia.

La mejora en el conocimiento sobre la seguridad de los AAD ha permitido establecer recomendaciones y precauciones en el uso de estos fármacos. La Agencia Americana del Medicamento (FDA) detectó, en un estudio en práctica real, 29 casos de reactivación del VHB durante las primeras 4-8 semanas de tratamiento con AAD, con desenlace fatal (muerte o trasplante hepático) (269). Sin embargo, otras las experiencias en práctica real no confirmaron un mayor riesgo de eventos adversos a pesar de la reactivación, ya que mostraron su resolución espontánea en la mayoría de los casos (270,271). En base a estos resultados, en diciembre de 2016 la AEMPS publicó una nota informativa acerca de la posible reactivación del VHB durante el tratamiento con AAD o después de finalizar el tratamiento (247). Las recomendaciones emitidas por la AEMPS al respecto fueron la realización de una serología frente a VHB antes del inicio del tratamiento con ADD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento, así como en los actualmente en tratamiento. Además, el seguimiento y tratamiento de los pacientes coinfectados VHB/VHC debía realizarse según las guías de práctica clínica actuales.

4.5. NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO: SIMPLIFICACIÓN

El aumento del arsenal terapéutico de los AAD que se ha producido durante el año 2017 ha sido considerable. Hasta 2015 disponíamos únicamente de 6 principios activos para el tratamiento de la infección por el VHC: peg-INF, ribavirina, tres inhibidores de la proteasa (boceprevir, telaprevir y simeprevir) y un inhibidor de la polimerasa (sofosbuvir). Actualmente, se disponen de más de 15 fármacos que se utilizan en diferentes combinaciones para el tratamiento de esta patología, más las que se encuentran en fase de investigación (19). El desafío actual al que se enfrentan los AAD se centra en el desarrollo de nuevos fármacos que cumplan con las características ideales de elevada eficacia y tolerabilidad, actividad pangenotípica y alta barrera genética, perfil de interacciones farmacológicas mejorado, administrables por vía oral y su disponibilidad en combinación de dosis fija. Además, debe priorizarse el desarrollo de estrategias de simplificación que permitan disminuir la complejidad de los tratamientos. Estas estrategias se basan principalmente en la retirada de la ribavirina de los regímenes de tratamiento, en la reducción de la carga de comprimidos, en el acortamiento de la duración de la terapia y la utilización de fármacos pangenotípicos.

La simplificación del tratamiento conlleva numerosas ventajas. En primer lugar, la retirada de la ribavirina de los regímenes de tratamiento se asocia con una reducción de los eventos adversos, lo que mejora la aceptación y satisfacción por parte del paciente. En segundo lugar, la reducción de la carga de comprimidos y el acortamiento de la duración de la terapia facilita la correcta adherencia al tratamiento por los pacientes y reduce las necesidades de seguimiento (menos analíticas y pruebas clínicas). Esto se traduce en una disminución de la carga asistencial de médicos y farmacéuticos, así como de los costes asociados. Además, supone una mayor comodidad para el paciente (menos citas y menos absentismo laboral). En tercer lugar, el empleo de AAD pangenotípicos puede evitar la necesidad de genotipado (reducción de carga asistencial en el laboratorio) y la necesidad de realizar determinaciones intermedias de carga viral para monitorizar efectividad. Estas estrategias, unidas a mejoras en el diagnóstico y screening de la infección y al aumento del acceso al tratamiento, podrían ayudar a la erradicación de la infección (272).

Desde la aparición de los primeros AAD se han ido desarrollando y evaluando distintas estrategias de optimización y simplificación de los regímenes antivirales. Sin embargo, estas estrategias cobran especial importancia en las poblaciones de pacientes más difíciles de tratar, en las cuales todavía muchas veces seguía siendo necesario añadir ribavirina al tratamiento o extender la duración del mismo para optimizar la efectividad.

El desarrollo de los últimos tratamientos (sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir), más eficaces y seguros que los anteriores, incorpora nuevos

retos a la investigación clínica, donde de la necesidad de regímenes simplificados se ha convertido en el objetivo prioritario (273).

4.5.1. Utilización de regímenes sin ribavirina durante 12 semanas en pacientes cirróticos

De todos los pacientes con infección crónica por el VHC han sido los pacientes cirróticos los que han supuesto el mayor desafío para la terapéutica. Por un lado, los pacientes con cirrosis han sido tradicionalmente una población especialmente difícil de tratar, ya que mostraban peores resultados de efectividad y tolerabilidad con los regímenes basados en interferón (274,275). Además, estos pacientes presentan una necesidad urgente de tratamiento para evitar la descompensación hepática y la aparición de hepatocarcinoma. A pesar de que con los AAD se ha producido un gran avance en el pronóstico de estos pacientes, la presencia de cirrosis constituye un factor desfavorable de respuesta al tratamiento con AAD (50,249).

Por otro lado, debido a la menor representación de los pacientes cirróticos en los ensayos clínicos, es igualmente importante proporcionar resultados en práctica real que permitan corroborar la eficacia y seguridad de las estrategias (276).

Inicialmente, los pacientes con infección por el genotipo 1 y cirrosis eran tratados con sofosbuvir+daclatasvir o sofosbuvir+simeprevir, y se necesitaba incorporar ribavirina al régimen y extender la duración del tratamiento a 24 semanas para asegurar una adecuada eficacia (19). Con sofosbuvir/ledipasvir y ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir estas estrategias siguieron siendo necesarias en determinadas poblaciones. Los pacientes con infección por genotipo 1a y pretratados necesitaban añadir ribavirina al régimen antiviral o extender la duración del tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir (48). La combinación de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir requería ambas actuaciones tanto en el genotipo 1a y la adición de ribavirina en el 1b (66).

La primera estrategia de simplificación llevada a cabo en pacientes cirróticos fue la retirada de la ribavirina de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir en pacientes con infección por el genotipo 1b y cirrosis compensada. Esta estrategia se implantó en la práctica clínica a raíz de la publicación de los resultados del ensayo clínico TURQUOISE III, en el que el 100% de los pacientes alcanzaron RVS12 (67). En nuestra cohorte la RVS12 fue 96,1%, sin que se produjera ningún fracaso virológico o recidiva virológica tras el tratamiento. Los tres pacientes que no alcanzaron RVS12 suspendieron prematuramente el tratamiento por eventos adversos o intolerancia.

En práctica real, solamente un subanálisis de otra cohorte prospectiva española proporcionó resultados de efectividad de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir sin ribavirina durante 12 semanas en paciente cirróticos (145). En este estudio, los 70 pacientes con infección por el genotipo 1b y cirrosis compensada obtuvieron un porcentaje inferior de RVS12 (92,9%), aunque no hubo ningún

fracaso virológico (los 5 pacientes que no alcanzaron la RVS abandonaron tempranamente el tratamiento por eventos adversos). Los resultados preliminares de otras 3 cohortes de 85, 80 y 23 pacientes con infección por el genotipo 1b y cirrosis compensada mostraron una RVS12 del 96,4%, 100% y 100% (277,278). Otras cohortes de práctica real también han evaluado la efectividad de ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir en pacientes cirróticos, aunque no presentan los datos en función del uso de ribavirina o de la duración de la terapia (143,279).

El acortamiento del tratamiento a 12 semanas de otros regímenes antivirales sin ribavirina ha sido también evaluado en pacientes cirróticos, aunque la publicación de resultados específicos del genotipo 1b no era frecuente cuando todavía no estaban disponibles los últimos AAD comercializados (280). Las combinaciones de sofosbuvir/ledipasvir, grazoprevir/elbasvir, sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir han mostrado porcentajes de RVS12 superiores al 97% cuando se administraban durante 12 semanas en pacientes con infección por el genotipo 1b y cirrosis compensada (163,165,167,170,281). Por el contrario, la combinación de sofosbuvir+daclatasvir obtuvo una peor respuesta, que mostró una RVS12 del 91,3% en 153 pacientes con coinfección VIH/VHC (99).

Para el resto de genotipos, con los primeros AAD (sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/simeprevir, sofosbuvir) los pacientes cirróticos necesitaron incorporar ribavirina al tratamiento o extender la duración del mismo a 24 semanas (con excepción del genotipo 2 en el que 12 semanas de sofosbuvir+daclatasvir eran efectivas) (19). Posteriormente, grazoprevir/elbasvir permitió retirar la ribavirina en los tratamientos de 12 semanas en los pacientes con infección por el genotipo 4 y en aquéllos con genotipo 1a y 1b y carga viral basal inferior a 800.000 copias/ml y/o ausencia de polimorfismos que confieran resistencia a elbasvir (163,165). Finalmente, con la aparición de los últimos AAD pangotípicos (sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir) fue posible retirar la ribavirina y acortar el tratamiento a 12 semanas en la mayoría de los pacientes (106,107). La excepción la constituyen los pacientes con infección por el genotipo 3 que han fracasado a peg-IFN+ribavirina en los que el tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir debe extenderse a 16 semanas (169).

4.5.2. Otras estrategias de simplificación

4.5.2.1. Acortamiento del tratamiento a 8 semanas

Se ha comprobado que 12 semanas de tratamiento proporcionan un alto porcentaje de RVS en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en las poblaciones más fáciles de tratar, como los pacientes naïve sin cirrosis, 8 semanas de tratamiento pueden ser suficientes.

Ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir

Los resultados del ensayo GARNET mostraron que ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir sin ribavirina era efectivo cuando se administraba durante 8 semanas en pacientes con infección por el genotipo 1b y sin cirrosis (RVS12 97%) (282).

Sofosbuvir/ledipasvir

La eficacia de este régimen se evaluó en el ensayo ION-3, en el que pacientes con infección por el genotipo 1 sin cirrosis alcanzaron un alto porcentaje de RVS cuando recibían sofosbuvir/ledipasvir durante 8 o 12 semanas (65). Los resultados mostraron que la duración del tratamiento podía reducirse a 8 semanas en pacientes sin cirrosis sin comprometer la eficacia (94% vs 95% con 8 o 12 semanas, respectivamente), aunque un análisis post-hoc mostró que esta estrategia era más efectiva en los pacientes con una carga viral basal del VHC inferior a 6 millones de copias/ml.

La efectividad de este régimen también se confirmó en dos estudios de práctica real que incluyeron 981 y 826 pacientes, respectivamente, con infección por el genotipo 1, naïve, sin cirrosis y con una carga viral del VHC inferior a 6 millones (283,284). El tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir era igualmente efectivo cuando se administraba durante 8 o 12 semanas. La cohorte TARGET también confirmó estos resultados, al mostrar unas RVS12 del 96%, 97% y 95% en los pacientes que recibieron sofosbuvir/ledipasvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente (153). En base a estos resultados se generó la recomendación de empleo de sofosbuvir/ledipasvir durante 8 semanas en aquellos pacientes con infección por el genotipo 1, naïve y con una carga viral basal del VHC inferior a 6 millones de copias/ml (19).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

En base a los resultados de los ensayos clínicos POLARIS 2 y 3, el último avance en los pacientes cirróticos independientemente del genotipo sería el acortamiento a 8 semanas del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (171), aunque todavía no se disponen de resultados en práctica real.

4.5.2.2. Regímenes pangenotípicos*Sofosbuvir/velpatasvir*

La aparición del primer régimen pangenotípico formulado en un único comprimido de administración una vez al día permitió simplificar el tratamiento de los pacientes independientemente del genotipo viral. Los ensayos clínicos ASTRAL-1 y 2 mostraron que la administración de este régimen, sin ribavirina durante 12 semanas, alcanzaba porcentajes de RVS12 superiores al 98% en los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada en los genotipos 1,2,4, 5

y 6 (167,187). En los pacientes con infección por el genotipo 3, la RVS12 global fue 95%. Los peores resultados se observaron en la subpoblación de pacientes con cirrosis y tratamiento previo (n=37), que mostraron una RVS12 del 89% (187).

Esta estrategia de simplificación no puede realizarse en los pacientes con cirrosis descompensada, en los que es necesario añadir ribavirina al régimen para optimizar la eficacia (204).

En práctica real, disponemos de los resultados de una cohorte que incluyó 11 pacientes con infección por el genotipo 3 que habían fracasado previamente a un régimen libre de interferón. Estos pacientes recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir±ribavirina durante 12 semanas, mostrando una RVS12 subóptima (72,7%) (189). Para el resto de regímenes todavía a no se disponen de estudios en práctica real.

Glecaprevir/pibrentasvir

La combinación de glecaprevir/pibrentasvir permite el acortamiento de la terapia a 8 semanas en la mayoría de los pacientes sin cirrosis. El inconveniente que presenta con respecto al régimen anterior es la formulación en 3 comprimidos de la dosis total diaria. La administración, sin ribavirina durante 8 semanas en pacientes sin cirrosis, mostró una RVS12 del 99,0% para el genotipo 1 (n=387), 98,0% para el genotipo 2 (n=197), 94,9% para el genotipo 3 (n=157), 93,5% para el genotipo 4 (n=46), 100% para el genotipo 5 (n=2) y 90,0% para el genotipo 6 (n=10) (168,169,178). Únicamente los pacientes con infección por el genotipo 3 que han fracasado a un tratamiento previo con peg-inf+ribavirina±sofosbuvir o ribavirina±sofosbuvir necesitan extender el tratamiento a 16 semanas (169).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

La combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, formulada en comprimido único de administración diaria, permite la simplificación del tratamiento a 12 semanas sin ribavirina en los pacientes con enfermedad compensada e infección por cualquier genotipo, incluso en aquéllos que han fracasado previamente a un régimen libre de interferón. Los resultados de RVS12 fueron entre el 95% y 100% para los genotipos 1-3, 5 y 6, y del 91% para los 22 pacientes con genotipo 4 (254). En los pacientes sin cirrosis que no habían recibido previamente un tratamiento con AAD, la administración de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir durante 8 semanas fue suficiente para mantener la eficacia (RVS del 92-100%) (171).

4.7.2.3. Estrategias de simplificación en coinfección VIH/VHC

Aunque de forma genérica, la infección por cualquier genotipo del VHC debe ser tratada de la misma manera en ambos grupos de población, en el paciente con coinfección VIH/VHC no

pueden darse recomendaciones firmes sobre pautas con mayor riesgo de recidiva, tales como las de menos de 12 semanas de duración o combinaciones sin ribavirina en pacientes con enfermedad avanzada, a menos que hayan demostrado su eficacia en ensayos específicamente diseñados en pacientes infectados por el VIH (96). Concretamente, no puede darse una recomendación sólida sobre pautas como ledipasvir/sofosbuvir 8 semanas u ombitasvir/paritaprevir/r+dasabuvir sin ribavirina en pacientes cirróticos, al no estar avaladas por un ensayo clínico específico en enfermos coinfectados. No obstante, puede ser razonable tratar individualmente con estas pautas a pacientes con factores predictores favorables de respuesta. En práctica real, la cohorte CORE, que incluyó a 129 pacientes coinfectados (127 con infección por el genotipo 1, 11 pretratados con peg-IFN+ribavirina, 1 con cirrosis compensada), mostró una RVS12 del 93% con 8 semanas de sofosbuvir/ledipasvir (228).

4.6. IMPACTO DEL PROGRAMA EN LA EFICIENCIA

La disponibilidad de los AAD en España para el tratamiento de la infección por el VHC encaja en la teoría de la innovación disruptiva (285). El *Real Decreto 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones*, establece que las decisiones de financiación en nuestro país deben estar guiadas por criterios científicos de evidencia, coste-efectividad y criterios de evaluación económica. Era indudable la mejora en la eficacia de los AAD en comparación con los tratamientos anteriores, sin embargo, el elevado coste de estos fármacos constituyó uno de los principales desafíos al que se enfrentó el Sistema Sanitario en el abordaje de la nueva situación.

Para poder asumir el coste de los tratamientos fue necesario definir estrategias de priorización y protocolización (49). De esta manera, el SERMAS, de acuerdo con el PEAHC, priorizó inicialmente el tratamiento de los pacientes más graves. Para garantizar el acceso de todos estos pacientes a la terapia más eficiente en condiciones de igualdad, la Consejería de Sanidad emitió unas recomendaciones de empleo de los AAD disponibles, según criterios actualizados de coste-efectividad. Acorde a esta línea, en el seno de nuestro Programa de Atención Farmacéutica Especializada se definió un protocolo para la selección del régimen antiviral más eficiente en función del genotipo, grado de fibrosis y otros parámetros clínicos del paciente. Este protocolo se actualizaba de acuerdo con las recomendaciones vigentes de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Garantizar el cumplimiento de dichas recomendaciones de inicio y selección del tratamiento fue una de las funciones fundamentales del farmacéutico especialista para contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario. Para lograr este objetivo fue fundamental que los farmacéuticos, integrados con el resto de profesionales sanitarios, trabajaran en la selección y protocolización de los AAD, según criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y coste, así como en la asistencia al resto de profesionales.

Gracias al consenso dentro del equipo multidisciplinar en la selección de la terapia, más del 93% de los pacientes incluidos en nuestro Programa recibieron el régimen más eficiente según las recomendaciones vigentes. Con ello el coste por paciente fue 17.083€. Este valor fue inferior al reportado por Turnes et al. en su análisis de coste-efectividad de las dos estrategias (basadas y no basadas en interferón) de tratamiento de la hepatitis C (286). En dicho análisis, se estimaron en 21.079€ los costes farmacológicos de los AAD en la cohorte de 51.900 pacientes del PEAHC candidatos a recibir tratamiento durante el año 2015.

En nuestro Programa las intervenciones del farmacéutico dieron lugar a un ahorro directo de 91.975€, mediante el cambio del régimen antiviral o modificación de la duración de la terapia, para la elección de la alternativa más eficiente. El impacto de un programa específico para pacientes con infección por el VHC en asegurar el acceso a la terapia más eficiente ha sido también descrito por Lavitas et al. (287). Dentro un programa Medicaid que incluyó a 911 pacientes con autorización del tratamiento con AAD basados en sofosbuvir, los farmacéuticos realizaron un total de 135 (14,8%) intervenciones dirigidas a la optimización de la terapia. Durante los 13 meses de seguimiento del programa, 111 pacientes completaron el tratamiento. Las intervenciones farmacéuticas consistieron en el cambio del régimen antiviral y la modificación de la duración del tratamiento, lo que dio lugar a un ahorro de 3,7 millones de dólares. Esta elevada cifra de ahorro podía ser debida en parte a los mayores costes de adquisición de los tratamientos con AAD para el VHC en comparación con nuestro medio y a la inclusión en el análisis del ahorro derivado de la elección de la terapia más eficiente en comparación a sus alternativas y no solo al ahorro directo obtenido mediante las intervenciones farmacéuticas.

Numerosos estudios y revisiones han mostrado que los farmacéuticos hospitalarios realizan actividades que mejoran la eficiencia en distintos campos especializados como medicina intensiva, urgencias, manejo terapéutico de antibióticos y antiepilépticos, y en la optimización de la terapia antimicrobiana (288,289). En un estudio pre-post-intervención llevado a cabo en un hospital terciario, las intervenciones farmacéuticas consiguieron un ahorro significativo en el coste antibiótico con una mejora del uso racional de la profilaxis antibiótica (290). Por otro lado, los farmacéuticos especialistas se caracterizan por su capacidad innovadora para la incorporación de

nuevas tecnologías, lo que también ha permitido reducir los costes sanitarios. Concretamente, la participación de un farmacéutico en la implantación de bombas de infusión inteligentes en una Unidad de Medicina Intensiva Pediátrica logró un ahorro de 172.279€ mediante la detección y prevención de errores asociados a la infusión (291). En otro trabajo, la incorporación de una herramienta de soporte a la toma de decisiones clínicas al proceso de la validación de los tratamientos en un hospital permitió la detección de 1.263 errores, que dieron lugar a un coste evitado de 1.179.161€ (292).

Sin embargo, para garantizar el impacto en la eficiencia de las intervenciones farmacéutica es fundamental que exista una adecuada comunicación entre los profesionales sanitarios en los distintos niveles asistenciales. En el ensayo clínico multicéntrico publicado por Gorgas-Torner, que integró a farmacéuticos de distintos ámbitos sanitarios (hospitalario, atención primaria y comunitario) en el seguimiento de 238 pacientes con enfermedades crónicas, no se observaron diferencias en el consumo de recursos sanitarios entre el grupo de intervención y de control, y se concluyó que era necesario mejorar la comunicación de profesionales (90).

4.7. IMPACTO DEL PROGRAMA EN LA SATISFACCIÓN

La satisfacción de los pacientes con los servicios sanitarios está considerada como una medida directa de resultados en salud ya que nos permite conocer la opinión de los pacientes sobre los servicios sanitarios o tratamientos que reciben (293).

La satisfacción se puede medir a través de encuestas, aunque existen pocos instrumentos validados (294). En los últimos años se han desarrollado diferentes herramientas con gran consistencia metodológica para la medición de aspectos relacionados con la calidad de vida y satisfacción de los pacientes con hepatitis C como el HCV-PRO (295). Sin embargo, su implantación rutinaria en el seguimiento diario de pacientes se ve dificultada por la complejidad de su uso. Otra herramienta, HCVTsat (296) es más sencilla en uso y específica para medir la satisfacción, aunque fue desarrollada en el año 2010, donde el escenario farmacoterapéutico no se parecía, en absoluto, al actual y tampoco fue evaluada en nuestro entorno sanitario.

Para evaluar la satisfacción de los pacientes con la atención recibida, en nuestro Programa de Atención Farmacéutica Especializada se utilizó una encuesta anónima y específica para los pacientes en tratamiento con AAD (Anexo 5). Esta encuesta se basaba en la encuesta general de satisfacción de la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia, y fue adaptada al Programa mediante la incorporación de cuestiones específicas relacionadas con el proceso de atención a los pacientes

con VHC en tratamiento con AAD. La encuesta incluía 21 puntos relacionados con la facilidad de acceso y la localización de las instalaciones, la rapidez en la atención, la actitud y amabilidad del farmacéutico, su conocimiento y capacidad de resolución de problemas y la educación sanitaria proporcionada por el farmacéutico. Como posible respuesta a cada punto se ofrecía una escala de valoración graduada del 1 al 10, donde 1 era el valor más bajo, y 10 el más alto para medir la conformidad del paciente con el aspecto indicado. Los resultados mostraron una elevada satisfacción de los pacientes con el Programa de Atención Farmacéutica Especializada, ya que en la mayoría de los puntos el nivel de satisfacción superó el 9. Los pacientes veían al farmacéutico como alguien accesible y de confianza, que proporcionaba una ayuda rápida y eficaz.

Los aspectos peor valorados por nuestros pacientes fueron la facilidad de acceso al Servicio de Farmacia y el tiempo de espera para ser atendido, que mostraron un grado de satisfacción del 8,52 y 8,06, respectivamente. Para dar respuesta a estas necesidades y en base al objetivo continuo de mejora de la satisfacción de nuestros pacientes, en el año 2017 el Servicio de Farmacia puso en marcha un plan de humanización y reforma, que contemplaba diversas estrategias destinadas a mejorar las comodidades de los pacientes. Para facilitar el acceso al Servicio de Farmacia se está llevando a cabo una actualización de la receta electrónica que incluirá un plano con la ubicación del Servicio de Farmacia en el hospital. En la receta también se incluirá el horario de la Unidad y la página web del Servicio de Farmacia mediante un código QR. Para reducir el tiempo de espera, se ha realizado una remodelación de las instalaciones para incorporar una nueva consulta de atención farmacéutica. Adicionalmente, se llevarán a cabo otras medidas que permitirán aumentar la satisfacción de los pacientes con el Servicio de Farmacia, como la decoración de paredes con paneles que den a conocer el interior del Servicio, el desarrollo de un video con información sobre el Servicio y sus normas de funcionamiento, y la incorporación de un panel con información práctica (horario de atención, documentación requerida, etcétera...). Finalmente, se incorporará un medidor de satisfacción del paciente y un buzón de sugerencias y agradecimientos.

Existe poca experiencia publicada sobre la satisfacción percibida con un programa de atención farmacéutica a pacientes con infección por el VHC. El estudio publicado por Cañameres et al. evaluó la experiencia referida por 155 pacientes en tratamiento con AAD para el VHC durante 10 meses mediante la cumplimentación de un cuestionario (297). Este cuestionario, además de recoger variables relacionadas con la calidad de vida, adherencia y eventos adversos al tratamiento, incluía 12 puntos específicos para valorar la satisfacción del paciente con el Servicio de Farmacia. Los puntos, que hacían referencia a aspectos similares a los recogidos en la encuesta de satisfacción de nuestro Programa (calidad de la información, disponibilidad del farmacéutico, comodidad de las instalaciones, tiempo de espera y horario de atención), ofrecían como posibles respuestas 5

categorías. Los resultados mostraron una elevada satisfacción, ya que más del 90% valoró como bueno o muy bueno el proceso informativo realizado por el farmacéutico y como útil o muy útil la información escrita proporcionada. La accesibilidad para contactar con el farmacéutico y la resolución de las dudas fueron valorada por el 59% de los pacientes como fácil o muy fácil, y por el 82% como satisfactoria o muy satisfactoria, respectivamente.

En otros entornos sanitarios, la actividad del farmacéutico especializado en el manejo de sujetos con hepatitis C también es recibida con una elevada la satisfacción por los pacientes, como muestra el estudio de Martín et al. (298). La satisfacción se gradó desde muy pobre (1 punto) hasta muy buena (5 puntos). Durante el estudio, 24 y 52 pacientes completaron un cuestionario anónimo de satisfacción con los servicios proporcionados por el farmacéutico especialista y por el médico prescriptor, respectivamente. El 100% de los pacientes dieron una puntuación de 5 al servicio de atención farmacéutica, mientras que esta puntuación solo se alcanzó en el 69% de los casos para los médicos prescriptores.

La calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento estándar de peg-INF+ribavirina±AAD de primera generación han sido evaluadas en distintos estudios (299,300), pero existen pocos que valoren cómo afecta el tratamiento con regímenes libres de interferón a los resultados en salud percibidos, y más concretamente que midan cómo de satisfechos están los pacientes con los nuevos tratamientos. Se dispone de un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico, de una cohorte de 171 pacientes, que evaluó la relación entre la complejidad del tratamiento para la hepatitis C con AAD y la satisfacción con el mismo, y entre ésta y la RVS (301). La satisfacción al tratamiento se midió con el cuestionario ESTAR-VHC, estructurado en dos dimensiones: satisfacción clínica y satisfacción con el estilo de vida. Los resultados mostraron una correlación entre la complejidad del tratamiento y la satisfacción con el mismo (una reducción de 5 puntos en el índice de complejidad al tratamiento multiplicaba por 4 la satisfacción). Y la satisfacción con la RVS (los pacientes con mayores valores de satisfacción presentaron mayor porcentaje de RVS).

4.8. ESTRATEGIAS INTERNACIONALES PARA LA ERRADICACIÓN DEL VHC

En el año 2015 con el lanzamiento del PEAHC se puso en marcha una financiación inicialmente destinada a abordar los casos más graves de la enfermedad (49), pero que se fue extendiendo también hacia el tratamiento de los casos menos graves. El objetivo final era conseguir la eliminación de la infección por el VHC en nuestro país. A fecha de 31 de octubre de 2017, se

habían tratado a más de 90.000 pacientes que alcanzaron porcentajes de curación y seguridad muy similares a las mostradas en los ensayos clínicos (50).

A nivel internacional, las actividades de salud pública para el control de las hepatitis virales han ido incrementando progresivamente durante los últimos años (302,303). En abril de 2016, la OMS actualizó sus *Directrices para la detección, atención y tratamiento de las personas con hepatitis C crónica*, que complementan las orientaciones ya existentes con respecto a la prevención de la transmisión del virus por la sangre (2). Dichas directrices, están dirigidas a instancias normativas, funcionarios gubernamentales y encargados de desarrollar programas de detección del VHC, y de atención y tratamiento de las personas infectadas en países con renta per cápita media-baja. Gracias a ellas se pretende ampliar los servicios de tratamiento para pacientes con VHC en estas áreas.

La última actuación de la OMS se centra en la publicación del Informe Mundial de la OMS sobre las Hepatitis Víricas de 2017 (10). Este informe actualiza la epidemiología de las hepatitis virales con fecha de 2015, y describe por primera vez las estimaciones mundiales y regionales, a la vez que hace un llamamiento a su eliminación como amenaza de salud pública en 2030. En este informe se presentan 5 líneas estratégicas (información, intervenciones, equidad, financiación e innovación) para facilitar el seguimiento de los progresos a nivel mundial y cuantificar el efecto de las intervenciones para reducir el número de infecciones y la mortalidad. Además, se hace un llamamiento a la investigación para cubrir aquellas áreas en la que la evidencia disponible todavía es escasa.

En el caso concreto de la infección por el VHC, el informe señala que en el año 2015 únicamente el 20% de los casos de infección por el VHC a nivel mundial estaban diagnosticados, y solo el 7,4% de los pacientes diagnosticados se habían tratado (aproximadamente la mitad con AAD). El número acumulado a lo largo de los años de casos mundiales tratados alcanzó los 5,4 millones en 2015. El informe marca como objetivo para el año 2030 el diagnóstico del 90% de los casos y el tratamiento del 80% de los casos diagnosticados (10).

Para poder finalmente erradicar la infección por el VHC a nivel mundial son necesarias las siguientes estrategias de (273,275):

- Diagnóstico: screening universal, ligado al sistema sanitario.
- Tratamiento: acceso universal a terapias óptimas (combinación de fármacos altamente efectivos y de corta duración).
- Prevención: control de la infección, transfusiones sanguíneas.
- Concienciación sobre la enfermedad: eliminar barreras y estigmas, implantar medidas legales.
- Negociación de precios: mejora de la financiación y reducción del coste de los AAD.

4.9. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- El desarrollo de este Programa de Atención Farmacéutica Especializada se ha realizado en un solo Servicio de Farmacia Hospitalaria, por lo que los resultados obtenidos pueden no ser extrapolables a otros Servicios. Para su aplicación deberán considerarse las características, tamaño, recursos y actividad de cada Servicio de Farmacia.
- No se dispone de un grupo control que permita la comparación de los resultados obtenidos. Tampoco fue posible el uso una cohorte histórica debido a la reciente comercialización de los AAD en el momento de inicio del estudio.
- No se dispone de datos comparativos para medir la eficiencia del programa, debido al carácter confidencial de los precios de los medicamentos en cada hospital.

5. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

1. La llegada de los antivirales de acción directa para la infección por el virus de la hepatitis C ha promovido el desarrollo de modelos más especializados de atención farmacéutica, en los que la integración del farmacéutico en el equipo asistencial ha dado respuesta a la llegada masiva de pacientes a las consultas y ha garantizado la calidad en el uso de estos fármacos.
2. El Programa de Atención Farmacéutica Especializada a pacientes en tratamiento con antivirales de acción directa incorpora un modelo de entrevista clínica estructurada y un seguimiento farmacoterapéutico sistematizado y exhaustivo.
3. Este programa se presenta como una estrategia efectiva que ha optimizado la calidad de la terapia mediante las intervenciones realizadas por el farmacéutico.
4. El farmacéutico especialista se responsabilizó de:
 - a. La prevención, detección y manejo de problemas relacionados con la medicación y eventos adversos al tratamiento, de forma continuada, sistematizada y documentada.
 - b. El manejo de las interacciones medicamentosas entre el tratamiento antiviral y la medicación concomitante del paciente, con lo que evitó la aparición de eventos adversos graves.
 - c. La mejora de la adherencia al tratamiento antiviral que contribuyó de manera sustancial a la optimización de la efectividad.
 - d. La resolución de los problemas de información relacionados con el tratamiento.
5. Los resultados en salud de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con antivirales de acción directa fueron óptimos.
 - a. Este trabajo corrobora unos excelentes resultados de efectividad en condiciones de práctica clínica en todas las poblaciones de pacientes, muy similares a los documentados en los ensayos clínicos.
 - b. El tratamiento con antivirales de acción directa presentó un perfil de seguridad aceptable, comparable al reportado en los ensayos clínicos. Aunque la incidencia de eventos adversos fue elevada, la gran mayoría fueron leves y solamente llevaron a la discontinuación temprana del tratamiento antiviral en 11 pacientes.

6. El Programa de Atención Farmacéutica Especializada permitió evaluar en práctica real una de las estrategias de optimización del tratamiento antiviral en una de las poblaciones de pacientes más difíciles de tratar.
 - a. El régimen de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir sin ribavirina administrado durante 12 semanas fue efectivo y seguro en pacientes con infección crónica por el genotipo 1b del VHC y cirrosis compensada.
 - b. Este régimen presentó un perfil de seguridad aceptable, con una baja incidencia de eventos adversos graves y muy pocas discontinuaciones tempranas del tratamiento por toxicidad.
 - c. Las interacciones farmacológicas fueron fácilmente manejables por el equipo multidisciplinar, sin detectarse eventos adversos relacionados con las mismas.
7. La participación activa del farmacéutico en la mejora de la adherencia a las guías locales promovió la selección de la terapia más coste-efectiva en la mayoría de los casos, lo que contribuye a la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.
8. La satisfacción de los pacientes con el programa fue elevada, ya que se obtuvo una satisfacción global de 9,51 puntos sobre 10. Los aspectos mejor valorados por los pacientes fueron la utilidad del servicio, la calidad de la información recibida y el manejo de los eventos adversos por el farmacéutico.
9. Este Programa ofrece un diseño y una metodología de implantación fácilmente exportable a otros Servicios de Farmacia Hospitalaria.

1. The arrival of direct-acting antivirals for hepatitis C virus infection has promoted the development of specialized Comprehensive Pharmaceutical Care Programs. The integration of the pharmacist in the healthcare team has allowed attending to the large number of patients and to ensure the quality in the use of these drugs.
2. The Comprehensive Pharmaceutical Care Programs for patients in treatment with direct-acting antivirals incorporates a structured clinical interview model and a systematic and exhaustive pharmacotherapeutic follow-up.
3. This Program is presented as an effective strategy that has optimized the quality of the therapy through the pharmacist's interventions.
4. The specialist pharmacist was responsible for:
 - a. Prevention, detection and management of problems related to medication and adverse events, in a continuous, systematized and documented manner.
 - b. Management of drug interactions between antiviral treatment and regular outpatient medication, which prevented the occurrence of serious adverse events.
 - c. Improvement of the adherence to the antiviral treatment that contributed to the optimization of the effectiveness.
 - d. Resolution of information problems related to the treatment.
5. Health outcomes of patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antivirals were optimal.
 - a. This work corroborates excellent results of effectiveness in clinical practice in all patient populations, very similar to those documented in clinical trials.
 - b. Treatment with direct-acting antivirals presented an acceptable safety profile, similar to that reported in clinical trials. Although the incidence of adverse events was high, most of them were mild. The rate of discontinuation was low, with only 11 cases of premature discontinuation.
6. The Comprehensive Pharmaceutical Care Program allowed to evaluate in real practice one of the strategies for the optimizing of the antiviral treatment in one of the most difficult patient populations to treat.

- a. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir without ribavirin for 12 weeks was effective and safe in patients with chronic HCV infection with HCV genotype 1b infection and compensated cirrhosis.
 - b. This regimen presented an acceptable safety profile, with a low incidence of serious adverse events and a very low premature discontinuation rate.
 - c. The multidisciplinary team easily handled drug-drug interactions. No adverse events related to drug-drug interactions were recorded.

7. The active involvement of the pharmacist in adherence to local guidelines promoted the selection of the most cost-effective therapy in most cases, which contributes to the sustainability of the National Health System.

8. Patient satisfaction with the program was high, since the overall satisfaction was 9.51 points out of 10. Some of the aspects that received the best evaluation were the usefulness of the service, the quality of the information received and the management of adverse events by the pharmacist

9. This Program offers a design and implementation methodology that can be easily exported to other Hospital Pharmacy Services.

6. ANEXOS

Anexo 1. Objetivos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y factores clave de éxito.

OBJETIVOS FUNDAMENTALES	ESTRATEGIAS CLAVE
1. Farmacoterapia efectiva, segura y eficiente	Promover una práctica clínica protocolizada y permanentemente actualizada y orientada a la mejora de resultados en salud Potenciar y consolidar la cultura de seguridad del paciente Potenciar y consolidar una farmacoterapia de precisión: farmacocinética y farmacogenética Promover la desinversión en terapéutica y procesos que no aporten valor
2. Satisfacción de Clientes y Usuarios	Mejorar la comunicación, relación y colaboración con los profesionales del HGUGM para orientarnos a sus necesidades y expectativas Mejorar la comunicación, relación y colaboración con pacientes para orientarnos a sus necesidades y expectativas Humanizar la asistencia farmacoterapéutica Promover nuevos modelos de asistencia
3. Conocimiento Científico Técnico	Fortalecer la investigación e innovación a través del desarrollo del PE 2017-2020 de iPharma Desarrollar un nuevo modelo de formación de los profesionales del Servicio de Farmacia Reforzar alianzas estratégicas en el ámbito asistencial, docencia, investigación e innovación Desarrollo de la excelencia en la formación postgrado
4. Referencia en el Sector Sanitario	Potenciar el plan de comunicación externa para generar confianza y prestigio entre los profesionales del sector Desarrollo y valoración de la farmacia hospitalaria en la sociedad y los pacientes
5. Personas	Comunicación Participación Reconocimiento Formación y desarrollo

Anexo 2. Ejemplo de hoja de información entregada a los pacientes durante las consultas de atención farmacéutica.

Ombitasvir 25mg/paritaprevir 150mg /ritonavir 100 mg
(Viekirax®)
Servicio de Farmacia
HGU Gregorio Marañón

QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Viekirax® es un medicamento que incluye tres principios activos antivirales que están indicados en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

CÓMO TOMARLO

Viekirax® se debe tomar por vía oral **dos comprimidos una vez al día**. Tome los comprimidos enteros **CON** alimentos. Los comprimidos no se deben triturar.

QUÉ HACER SI SE OLVIDA UNA TOMA

Tómela tan pronto como sea posible con alimentos, a no ser que quede menos de 12 h para la siguiente dosis programada. En este caso, no tome la dosis olvidada y espere a la siguiente dosis a la hora habitual. **Nunca** tome una dosis doble para compensar un olvido.

QUÉ EFECTOS ADVERSOS PUEDEN APARECER

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran: picor, cansancio, náuseas, trastornos del sueño, sensación de debilidad o anemia. Consulte a su médico o farmacéutico si aparecen estos u otros efectos adversos.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS

Picor y/o sequedad en la piel: Utilice jabones neutros y cremas hidratantes/emolientes. Evite duchas demasiado calientes. Evite la exposición al sol. Beba abundantes líquidos para hidratar la piel.
Cansancio: Intente realizar sus actividades cotidianas. No conduzca ni utilice máquinas peligrosas.
Náuseas y/o diarrea: Intente comer menos cantidades en más tomas durante el día. Evite las comidas muy calientes, grasas y/o con picantes. No tome café o bebidas con cafeína. Evite acostarse justo después de haber comido (espere al menos 1 hora)

COMUNIQUE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO...

Cualquier medicamento (incluso los adquiridos sin receta), suplemento dietético o producto natural que esté tomando.
 Se debe evitar un embarazo durante el tratamiento y hasta 5 semanas después de finalizarlo. Evite la lactancia materna.

CÓMO CONSERVAR EL MEDICAMENTO

A Tª ambiente (no superior a 30°C). Evite la humedad, la luz directa y el calor. Consérvelo, siempre que sea posible, en su envase original.
 Manténgalo fuera de la vista y alcance de los niños.

Y RECUERDE...

- Para evitar la transmisión a través de la sangre o contacto sexual, debe seguir tomando las precauciones apropiadas.
- No deje de tomar este medicamento sin informar a su médico o farmacéutico. La interrupción indebida, aunque sólo sea transitoria, anula el efecto de la medicación, favorece la aparición de resistencias y puede poner en peligro la posibilidad de tratamientos futuros.
- Este medicamento se le ha prescrito a Ud. personalmente y no debe ser utilizado por otras personas ya que puede perjudicarle aunque tenga síntomas similares a los suyos.
- No lo utilice una vez superada la fecha de caducidad.
- Devuelva la medicación no utilizada a la farmacia del hospital.
- Acuda el día y a la hora de su cita programada. También puede contactar con nosotros de lunes a viernes de 8:30 a 14:30h en el teléfono 91 586 7714.

HORARIO DE MEDICACIÓN	DOSIS			CÓMO TOMARLO
	De	Co	Ce	
Viekirax® 25/150/100mg comprimidos	2			CON alimentos

NO SE QUEDE CON DUDAS. PREGUNTE AL FARMACÉUTICO.
En el Servicio de Farmacia trabajamos para mejorar su salud y calidad de vida.

PARA MÁS INFORMACIÓN: 91 586 7714 www.madrid.org/hospitalgregoriomarañon/farmacia

Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Comunidad de Madrid

@farmia_gregorio

168

Anexo 3. Modelo de entrevista clínica estructurada para su documentación en la historia clínica del paciente.

CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA SEMANA: 0

Motivo de consulta: inicio de tratamiento para infección VHC

Indicación: paciente VHC genotipo X, F0-1 (fibroscan= kPa), no respondedor a tratamiento previo con xxx

Coinfección VHB o VIH: Sí / No. En caso afirmativo, especificar tratamiento ARV y adherencia al mismo en los últimos 6 meses.

Antecedentes de interés:

Alergias conocidas a medicamentos:

Analítica:

CV basal y fecha

Analítica BQ / Hematológica:

Hb= g/dl, Neutrófilos= x10E3/mcl; Plaquetas = x10E3/mcl; Albúmina = g/dl; ALT = U/L; AST = U/L; Fosfatasa alcalina = U/L; Bilirrubina = mg/dl; FG= ml/min

Tratamiento para VHC:

Duración prevista del tratamiento:

Fecha de inicio:

Fecha programada de finalización:

Administración: se informa al paciente. Sin incidencias.

Tratamiento concomitante (incluido productos de herbolario):

Presencia de interacciones clínicamente relevantes: Sí (especificar tipo y recomendación realizada) / No

Valoración de la situación basal: el paciente refiere:

- Cefalea grado
- Fatiga grado
- Náuseas grado
- Vómitos grado
- Diarrea grado
- Trastornos del sueño grado
- Irritabilidad grado
- Disminución del apetito grado
- Caída del pelo grado
- Disnea grado
- Dolor muscular grado
- Prurito grado
- Sequedad de piel grado
- Otras:

Factores predictores de buen / mal cumplimiento:

Otros comentarios:

Seguirá los consejos para evitar la transmisión a través de la sangre o contacto sexual.

No dejará de tomar el tratamiento sin informar antes a su médico o farmacéutico. La interrupción indebida, aunque sólo sea transitoria, anula el efecto de la medicación, favorece la aparición de resistencias y puede poner en peligro la posibilidad de tratamientos futuros.

Se pondrá en contacto con el Servicio de Farmacia (915867714) ante cualquier duda relacionada con el tratamiento.

Fdo.

CONSULTA DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA SEMANA x:

Motivo de consulta: visita de seguimiento del tratamiento para infección VHC

Analítica:

CV y fecha

Analítica BQ / Hematológica:

Hb= g/dl, Neutrófilos= x10E3/mcl; Plaquetas = x10E3/mcl; Albúmina = g/dl; ALT = U/L; AST = U/L; Fosfatasa alcalina = U/L; Bilirrubina = mg/dl; FG= ml/min

Administración: sin incidencias

Adherencia al tratamiento según el registro de dispensación:

Tratamiento concomitante (incluido productos de herbolario):

Presencia de interacciones clínicamente relevantes: Sí (especificar tipo y recomendación realizada) / No

Valoración de efectos adversos: el paciente refiere:

- Cefalea grado
- Fatiga grado
- Náuseas grado
- Vómitos grado
- Diarrea grado
- Trastornos del sueño grado
- Irritabilidad grado
- Confusión grado
- Disminución del apetito grado
- Caída del pelo grado
- Disnea grado
- Dolor muscular grado
- Prurito grado
- Sequedad de piel grado
- Otras:

Otros comentarios:

Fdo.

Anexo 4. Base de datos.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA VHC

NH: Fecha nacimiento:
 Nombre paciente (Nombre y 2 apellidos):
 Sexo: Hombre Mujer Teléfono:
 Alergias:

Infección: Mono infectado Coinfectado **TAR (N.comercial+N.comercial):** **Cambio TAR:** Sí No **Cirrosis descompensada:** Sí No
 E: Truvada+Isentress **TX hepático:** Sí No **Hepatocarcinoma:** Sí No

Genotipo: 1a 1b 1 mixto o sin subtipar 2 3 4 5 6 **Resp. previa:** Naive Respuesta parcial BT Respuesta nula BT No datos BT
FibroScan (kPa) (1): **Fibrosis:** F0 F1 F2 F3 F4 Recidiva BT Respuesta parcial TT Respuesta nula TT No datos TT
 IL28: CC CT TT Unk Recidiva TT

(1) En ausencia de biopsia hepática: Fibroscan > 7,5 = F2; Fibroscan > 9,5 = F3; Fibroscan > 12,5 = F4. Todos los F4 son CIRRÓTICOS.
 Necesaria la autorización del Comité de la Hepatitis C del SERMAS para F0, F1 y Hepatocarcinoma (submenú Solicitud de Pacientes, de la página del Registro).

Tratamiento prescrito (seleccione 1 de las 5 pautas primeras y si lleva o no ribavirina) **Elección:** 1º elec. (VERDE) 2º elec. (ÁMBAR) justificada 3º elec. (ROJO)
 Exvierá + Viekirax (DSV + OTP/PTV/r) 2º elec. (ÁMBAR) SIN justific 3º elec. (ROJO)
 Viekirax (OTP/PTV/r) **Justificación no verde:**
 Harvoni (SOF/LDV) **Fecha inicio (Semana 0):** **Duración prevista (semanas):**
 Sovaldi + Olysio (SOF + SMV) **REVISAR QUE LA CITA PARA FARMACIA SEA ANTERIOR O EL MISMO DÍA A LA FECHA DE PRÓXIMA DISPENSACIÓN**
 Sovaldi + Daklinza (SOF + DCV)
 Zepatier (ELB+GR2)
 Epclusa (SOF+VEL)
 Maviret (GLE+PIB)
 Vosevi (SOF+VEL+VOX)
 Ribavirina **Peso (Kg):** **Subida dosis RBV?** Sí No **Bajada dosis RBV?** Sí No
Dosis inicial (mg/día): **Justificación subida:** **Justificación bajada:**

Completar el tratamiento concomitante del paciente en la VISITA DE INICIO. Confirmar en las VISITAS DE SEGUIMIENTO que el paciente no ha iniciado ningún otro tratamiento nuevo. Registrar todas las interacciones detectadas D/X, que supongan una intervención o sean susceptibles de una intervención en las próximas consultas.

Tto concomitante (y pauta): Preguntar por acidez, dormir, plantas medicinales	Fármaco AAD implíc.	Fármaco concomitante implíc. (PA)	Recomendación
<input type="text"/>	Interacción 1: <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Interacción 2: <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Interacción 3: <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

DATOS ANALÍTICOS: OJO: si no se dispone de analítica correspondiente a la semana de la visita, no cumplimentar. Dejarlo pendiente para próxima consulta. Lo más frecuente es no disponer del resultado de la CV hasta unos 5-7 días después. Si detectas alguna otra anomalía que pudiera estar relacionada con el tratamiento, especificarlo debajo de la Tabla. De lo que no haya datos DEJARLO EN BLANCO

Fecha	CV VHC	Hb (g/dl)	Neu (10 ³ /μL)	Pla (10 ³ /μL)	Alb (g/dl)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Fosfatasa alcal. (U/L)	Bilirrub (mg/dl)	ClCr (ml/min)	COINFECTADO	
											CV VIH	CD4
Semana 0:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Semana 4:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Semana 8:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Semana 12:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Semana 16:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Semana 20:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Semana 24:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Otras alteraciones (analítica y semana):

EFECTOS ADVERSOS: Marcar con una X si el paciente presenta alguna de las siguientes reacciones adversas y especificar el grado de gravedad: 1/2/3/4 (Ver Anexo). Preguntar específicamente si ha notado cualquier otra alteración desde el inicio de tratamiento. SI NO PADECE: EA, poner "0"

Semana	Cefalea	Fatiga	Náuseas	Vómitos	Diarrea	Trast. sueño	Irritabilidad	Confusión	Dism. apetito	Estreñi. m.	Disnea	Dolor muscular	(no rash /erupción)	Sequedad piel	Otras
Semana 0:	<input type="checkbox"/>														
Semana 4:	<input type="checkbox"/>														
Semana 8:	<input type="checkbox"/>														
Semana 12:	<input type="checkbox"/>														
Semana 16:	<input type="checkbox"/>														
Semana 20:	<input type="checkbox"/>														
Semana 24:	<input type="checkbox"/>														

¿Ha finalizado correctamente el tto?: Sí No **Fecha fin tto:** **Adherencia (%):** (registro de dispensaciones)

¿Ha requerido visitas a URG?: Sí No Unk **¿Ha requerido ingreso?:** Sí No Unk **Especificar cuantas:** **Duración estancia (días):**

Observaciones:

Respuestas: RVS sem 12 RVS sem 24

- Fracaso terapéutico
- Recidiva
- Suspensión por EAs
- Éxito relacionado con la enfermedad
- Éxito por otras causas
- Otro

Anexo 5. Encuesta de satisfacción para los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C en tratamiento con antivirales de acción directa.

SERVICIO de FARMACIA

Encuesta de satisfacción sobre atención farmacéutica

SU OPINIÓN NOS INTERESA



Marque con un círculo el número que mejor describe su experiencia para cada una de las preguntas, siendo 1 un servicio muy malo y 10 un servicio muy bueno.

MUY MALO	MUY BUENO
1	10



Si desea realizar algún comentario para reflejar una experiencia positiva o negativa, hágalo en el espacio en blanco creado para ello.

Toda la información recibida es estrictamente confidencial y anónima, y nos servirá para proporcionar un servicio mejor y de mayor calidad.

Tenga en cuenta únicamente al Servicio de Farmacia.

Muchas gracias

PREGUNTAS GENERALES

1. ¿Es para usted la medicación que viene a recoger?	SI	NO
2. Edad:	años	
3. Sexo:	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	
4. ¿Cuánto tiempo hace que acude a la farmacia de este centro?	_____ meses ó _____ años	
5. ¿Con qué frecuencia acude a la farmacia de este centro?	<input type="checkbox"/> Una vez al mes <input type="checkbox"/> Una vez cada 3 meses <input type="checkbox"/> Otros:	

A. INSTALACIONES DEL AREA DE DISPENSACION A PACIENTES EXTERNOS DEL SERVICIO DE FARMACIA										
1. Indique su satisfacción con la accesibilidad y la señalización.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Desearíamos conocer su valoración con respecto a las instalaciones del área (espacio, limpieza, comodidad general).	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Indique su satisfacción con la nueva sala de espera.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Comentarios:										

B. ASPECTOS ORGANIZATIVOS DEL AREA DE DISPENSACION A PACIENTES EXTERNOS DEL SERVICIO DE FARMACIA										
4. El tiempo de espera en ser atendido le parece	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5. ¿Cuál es su satisfacción con el horario de citas programadas?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. La frecuencia con la que debe acudir a recoger su medicación le parece	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. ¿Cómo valoraría la documentación escrita entregada por el Servicio de Farmacia?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8. ¿Ha tenido algún problema de tipo burocrático o administrativo al recoger la medicación en los últimos 6 meses? <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No me acuerdo <input type="checkbox"/> Sí										
¿Cuál?:										
9. ¿Cómo valoraría la respuesta del Servicio de Farmacia para resolver ese problema?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10. ¿Sabe que tiene a su disposición un buzón de sugerencias?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No									

Comentarios:

C. CONSULTA PERSONALIZADA CON EL FARMACÉUTICO DEL ÁREA DE PACIENTES EXTERNOS DEL SERVICIO DE FARMACIA

11. Valore la cortesía, respeto y amabilidad de su farmacéutico.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
12. Valore la claridad de la explicación del farmacéutico	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
13. Valore la utilidad de la entrevista con el farmacéutico	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
14. Valore si la consulta con el farmacéutico le aporta mayor garantía de una correcta administración de sus medicamentos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
15. Valore si la consulta le aporta mayor seguridad en cuanto al manejo de los efectos adversos de sus medicamentos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
16. La privacidad que siente en el despacho de atención a pacientes le parece	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17. ¿Considera que la disponibilidad del farmacéutico para resolver sus dudas fuera de la consulta es adecuada?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Comentarios:

D. VALORACIÓN GLOBAL DEL ÁREA DE PACIENTES EXTERNOS DEL SERVICIO DE FARMACIA

18. ¿En qué medida cumple este Servicio de Farmacia con sus expectativas?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
19. Valore su satisfacción global con el Servicio de Farmacia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20. ¿Recomendaría usted este Servicio de Farmacia a otras personas?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
21. Valore su satisfacción global con el Hospital Gregorio Marañón	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

¿Qué recomendaciones tiene para ayudarnos a mejorar?

Por favor, deposite esta encuesta en el buzón de sugerencias o entréguesela al personal del Servicio de Farmacia.

Muchas gracias por su ayuda.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* Baltim Md. 2014;59(1):318-27.
2. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection (updated version April 2016) [Internet]. S.l.: World Health Organization; 2016. [Acceso el 22 de enero de 2018] Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
3. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* Baltim Md. 2001;34(4 Pt 1):809-16.
4. Martínez-Rebollar M, Larrousse M, Calvo M, Muñoz A, González A, Loncà M, et al. Estado actual de la hepatitis aguda C. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2011;29(3):210-5.
5. World Health Organization. Hepatitis C (Fact sheet) [Internet]. 2017. [Acceso el 22 de enero de 2018] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
6. Mustafa GM, Larry D, Petersen JR, Elferink CJ. Targeted proteomics for biomarker discovery and validation of hepatocellular carcinoma in hepatitis C infected patients. *World J Hepatol*. 2015;7(10):1312-24.
7. Alonso R, Aguilera A, Córdoba J, Fuertes A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2015;33(9):e53-62.
8. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016;65(2):266-72.
9. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932-54.
10. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. 2017. [Acceso el 22 de febrero de 2018] Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
11. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* Baltim Md. 2015;61(1):77-87.
12. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):161-76.
13. Bruggmann P, Berg T, Ovrehus ALH, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014;21 Suppl 1:5-33.
14. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S45-57.

15. Garcia-Fulgueiras A, Garcia-Pina R, Morant C, Garcia-Ortuzar V, Genova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(8):895-901.
16. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology*. 2012;143(4):974-85.e14.
17. Libro Blanco de la Hepatitis C en la Comunidad de Madrid 2016-2019 [Internet]. Consejería de Sanidad. Dirección General de Coordinación de Atención al Ciudadano y Humanización de la Asistencia Sanitaria.; 2017. [Acceso el 27 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017974.pdf>
18. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria [Internet]. Madrid. 2013. [Acceso el 10 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153-94.
20. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):46.
21. Bruno S, Di Marco V, Iavarone M, Roffi L, Crosignani A, Calvaruso V, et al. Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *J Hepatol*. 2016;64(6):1217-23.
22. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584-93.
23. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1345-60.
24. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;62(6):683-94.
25. Swain MG, Lai M-Y, Shiffman ML, Cooksley WGE, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-601.
26. Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G, Smith CI, Morgan TR, Haussinger D, et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat*. 2013;20(8):524-9.
27. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault M-P, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatol Baltim Md*. 2010;51(4):1122-6.

28. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* Baltim Md. 2002;36(5 Suppl 1):S3-20.
29. Thomas E, Ghany MG, Liang TJ. The application and mechanism of action of ribavirin in therapy of hepatitis C. *Antivir Chem Chemother*. 2012;23(1):1-12.
30. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature*. 2005;436(7053):967-72.
31. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* Baltim Md. 2012;55(3):742-8.
32. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hezode C, Zeuzem S, et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection—a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1035-44.e5.
33. Reddy KR BC. Ribavirin: how does it work and is it still needed? *Curr Hepat Rep*. 2011;10:967-72.
34. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* Baltim Md. 2002;36(5 Suppl 1):S237-44.
35. Luxon BA, Grace M, Brassard D, Borden R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. *Clin Ther*. 2002;24(9):1363-83.
36. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2001;358(9286):958-65.
37. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361(6):580-93.
38. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1618-28.e2.
39. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2012;32 Suppl 1:2-8.
40. Urquijo JJ, Diago M, Boadas J, Planas R, Sola R, Del Olmo JA, et al. Safety and efficacy of treatment with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *Ann Hepatol*. 2013;12(1):30-5.
41. Gotte M, Feld JJ. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(6):338-51.
42. Rosenberg S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. *J Mol Biol*. 2001;313(3):451-64.

43. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, Aizaki H, Ishii K, Murayama A, et al. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *J Virol*. 2008;82(16):7964–76.
44. Koutsoudakis G, Forns X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(4):280–93.
45. Perni RB, Almquist SJ, Byrn RA, Chandorkar G, Chaturvedi PR, Courtney LF, et al. Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(3):899–909.
46. Wang M, Ng KK-S, Cherney MM, Chan L, Yannopoulos CG, Bedard J, et al. Non-nucleoside analogue inhibitors bind to an allosteric site on HCV NS5B polymerase. Crystal structures and mechanism of inhibition. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9489–95.
47. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatol Baltim Md*. 2011;54(4):1433–44.
48. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199–236.
49. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el sistema Nacional de Salud. [Internet]. 2015. [Acceso el 23 de enero de 2018]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
50. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C crónica. Actualización línea estratégica 2. [Internet]. 2017. [Acceso el 23 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/actualizacionEstrategiaTerapeuticaJunio2017.pdf>
51. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343–50.
52. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatol Baltim Md*. 1996;24(2):289–93.
53. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696–9.
54. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646–9.
55. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol Baltim Md*. 2000;31(4):864–71.
56. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky J-M. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 subtype identification in new HCV drug development and future clinical practice. *PLoS One*. 2009;4(12):e8209.

57. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Viekirax (r) [Internet]. 2017. [Acceso el 3 de octubre de 2017] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf
58. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Exviera (r) [Internet]. 2017. [Acceso el 3 de octubre de 2017] Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130446/anx_130446_es.pdf
59. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Harvoni (r) [Internet]. 2017. [Acceso el 3 de octubre de 2017] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf
60. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Daklinza (r) [Internet]. 2017. [Acceso el 3 de octubre de 2017] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
61. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Zepatier (r) [Internet]. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171130139565/anx_139565_es.pdf
62. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Eplclusa (r) [Internet]. 2017. [Acceso el 3 de octubre de 2017] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf
63. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Maviret (r) [Internet]. 2017. [Acceso el 3 de octubre de 2017] Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138539/anx_138539_es.pdf
64. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Vosevi (r) [Internet]. 2017. [Acceso el 3 de octubre de 2017] Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170726138516/anx_138516_es.pdf
65. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1879-88.
66. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1973-82.
67. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol.* 2016;64(2):301-7.
68. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.

69. Organización Mundial de la Salud. El papel de farmacéutico en el sistema de atención de salud. *Rev Pharm Care Esp.* 1999;1:207-11.
70. World Health Organization. Informe de Tokio sobre el papel del Farmacéutico en el sistema de atención de Salud. *Ars Pharm.* 1995;36:285-92.
71. Sanjurjo M Á de T F, Bonal de Falgas, J., Cruz, E., Durán, J., Faus, M. J., Fité, B., Gorostiza, I., Machuca, M., de Marino Gómez-Sandoval, M. A., Navarro, G., Salar, L. Consenso sobre Atención Farmacéutica. *Ars Pharm.* 2001;42(3-4):221-41.
72. Ministerio de Sanidad. Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. [Acceso el 8 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
73. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Iniciativa 2020. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2008. [Acceso el 9 de agosto de 2017]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf
74. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med.* 1991;324(6):370-6.
75. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med.* 1991;324(6):377-84.
76. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995;274(1):29-34.
77. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995;274(1):35-43.
78. Otero MJ Codina C, Martín R, Robles MD. Errores de Medicación. 3rd ed. Vol. 1. España: SCM, S.L. Farmacia Hospitalaria; 2002.
79. Otero Lopez MJ. [Medication errors and risk management]. *Rev Esp Salud Publica.* 2003;77(5):527-40.
80. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico [Internet]. Madrid. SEFH; 2012. [Acceso el 22 de agosto de 2017]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/plan_estrategico_sefh_af_paciente_cronico2012.pdf
81. Carmen Guadalupe Rodríguez González. Modelo de excelencia en la atención farmacéutica especializada al paciente crónico en el ámbito hospitalario [Tesis Doctoral] [Internet]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2015. [Acceso el 22 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/33546/1/T36521.pdf>
82. Omland LH, Osler M, Jepsen P, Krarup H, Weis N, Christensen PB, et al. Socioeconomic status in HCV infected patients – risk and prognosis. *Clin Epidemiol.* 2013;5:163-72.

83. Hernández MÁC, Verdugo RM. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2016. [Acesso el 22 de agosto de 2017]. Disponible en https://www.sefh.es/sefhpdfs/Libro_CMO.pdf
84. Sociedad Española, de Farmacia Hospitalaria. Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. [Internet]. [Acesso el 20 de agosto de 2017]. Disponible en http://gruposdetrabajo.sefh.es/ghevi/images/stories/documentos/jornadas/2015/EstratificacionCronicosVIH_VHC_JornadasActualizacion2015.pdf
85. EMA/263596/2016. EMA reviews direct-acting antivirals for hepatitis C. [Internet]. 2016. [Acesso el 22 de octubre de 2017]. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Direct-acting_antivirals_for_hepatitis_C_20/Procedure_started/WC500204893.pdf
86. Martín Martín P. Grado de satisfacción de los pacientes hospitalizados en el complejo hospitalario Universitario de Canarias con la calidad de los cuidados de enfermería. 2016. [Acesso el 22 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/2197/%22%20Grado%20de%20satisfaccion%20de%20los%20pacientes%20hospitalizados%20en%20el%20complejo%20hospitalario%20Universitario%20de%20Canarias%20con%20la%20calidad%20de%20los%20cuidados%20de%20enfermeria%22.pdf?sequence=1>
87. Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):280-8.
88. 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):295-9.
89. Lopes ARV, Miranda SSD, Ceccato MDGB, Silveira MR, Resende NHD, Carvalho WS. Evaluation of the impact of pharmaceutical care for tuberculosis patients in a Secondary Referral Outpatient Clinic, Minas Gerais, Brazil. *An Acad Bras Ciênc*. 2017;89(4):2911-9.
90. Gorgas Torner MQ, Páez Vives F, Camós Ramió J, de Puig Cabrera E, Jolonch Santasusagna P, Homs Peipoch E, et al. Programa de atención farmacéutica integrada en pacientes con enfermedades crónicas. *Farm Hosp*. 2012;36(4):229-39.
91. Langness JA, Nguyen M, Wieland A, Everson GT, Kiser JJ. Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: Identification and management of drug-drug interactions. *World J Gastroenterol*. 2017;23(9):1618.
92. Gonzalez-Colominas E, Londono M-C, Morillas RM, Torras X, Mojal S, Lens S, et al. Potential drug-drug interactions of OMBITASVIR, PARITAPREVIR/ritonavir +/- DASABUVIR +/- ribavirin in clinical practice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):1100-7.
93. Höner zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis*. 2016;62(5):561-7.
94. Kondili LA, Gaeta GB, Ieluzzi D, Zignego AL, Monti M, Gori A, et al. Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic hepatitis C viral infection

- undergoing antiviral therapy with interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study. Jhaveri R, editor. PLOS ONE. 2017;12(2):e0172159.
95. Smolders EJ, Berden FA, de Kanter CT, Kievit W, Drenth JP, Burger DM. The majority of hepatitis C patients treated with direct acting antivirals are at risk for relevant drug-drug interactions. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(5):648–57.
 96. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C 2017 [Internet]. 2017. [Acceso el 29 de octubre de 2017]. Disponible en Available from: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2017/06/consenso.pdf>
 97. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):705–13.
 98. Wyles D, Brau N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;65(1):6–12.
 99. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhore R, Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;62(12):1489–96.
 100. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1: A Randomized Trial. *JAMA*. 2015;313(12):1223–31.
 101. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015;2(8):e319–27.
 102. Rockstroh J, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer A, et al. Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: the EXPEDITION-2 Study. *J Hepatol*. 66(1):S102–3.
 103. Poizot-Martin I, Naqvi A, Obry-Roguet V, Valantin M-A, Cuzin L, Billaud E, et al. Potential for drug-drug interactions between antiretrovirals and HCV direct acting antivirals in a large cohort of HIV/HCV coinfecting patients. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141164.
 104. Smolders E, Smit C, de Kanter C, Dofferhoff A, Arends J, Brinkman K, et al. Management of drug interactions with direct-acting antivirals in Dutch HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients: adequate but not perfect. *HIV Med*. 2018;19(3):216–26.
 105. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Zepatier (r) [Internet]. 2018. [Acceso el 22 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004126/WC500211237.pdf
 106. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Epclusa (r) [Internet]. 2018. [Acceso el 22 de febrero de 2018]. Disponible en:

- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004210/WC500211152.pdf
107. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Maviret (r) [Internet]. 2018. [Acceso el 22 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004430/WC500233679.pdf
 108. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Vosevi (r) [Internet]. 2018. [Acceso el 22 de febrero de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004350/WC500235376.pdf
 109. Talasaz AH. The potential role of clinical pharmacy services in patients with cardiovascular diseases. *J Tehran Heart Cent.* 2012 Spring;7(2):41-6.
 110. Eduardo Sabaté. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. [Internet]. World Health Organization; 2003. [Acceso el 12 de enero de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf
 111. García-Jiménez E, Amariles P, Machuca M, Parras-Martín M, ESPEJO-GUERRERO J, Faus MJ. Incumplimiento, problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación: causas y resultados en el seguimiento farmacoterapéutico. *Ars Pharm.* 2008;49(2):145-57.
 112. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Chamorro AR, Merino EMP, Martínez FM, et al. Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular (Estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO). *Aten Primaria.* 2011;43(5):245-53.
 113. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1061-9.
 114. Interventions to improve patient adherence to hepatitis C treatment: comparative effectiveness. Comparative Effectiveness Review. [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality. N° 91; 2012. [Acceso el 12 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Clara_Soh/publication/234076969_Interventions_to_Improve_Patient_Adherence_to_Hepatitis_C_Treatment_Comparative_Effectiveness/links/02bfe50edee1256509000000/Interventions-to-Improve-Patient-Adherence-to-Hepatitis-C-Treatment-Comparative-Effectiveness.pdf
 115. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Chung RT, Sherman KE. Treatment adherence and virological response rates in hepatitis C virus infected persons treated with sofosbuvir-based regimens: results from ERCHIVES. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2016;36(9):1275-83.
 116. Codina C, Martínez M, Tuset M, del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(10):484-90.
 117. Burton MJ, Voluse AC, Patel AB, Konkle-Parker D. Measuring Adherence to Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Medications: Using the VAS in an HCV Treatment Clinic. *South Med J.* 2018;111(1):45-50.

118. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Nader F, Younossi Y, Hunt S. Adherence to treatment of chronic hepatitis C: from interferon containing regimens to interferon and ribavirin free regimens. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e4151.
119. Petersen T, Townsend K, Gordon LA, Sidharthan 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. *Hepatology*. 2016;10(2):310–9.
120. Wohl DA, Allmon AG, Evon D, Hurt C, Reifeis SA, Thirumurthy H, et al. Financial Incentives for Adherence to Hepatitis C Virus Clinical Care and Treatment: A Randomized Trial of Two Strategies. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2017 [Acceso el 12 de febrero de 2018]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article-lookup/doi/10.1093/ofid/ofx095>
121. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1607–16.
122. Mason K, Dodd Z, Guyton M, Tookey P, Lettner B, Matelski J, et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: A prospective evaluation of adherence among people with a history of drug use at a community-based program in Toronto, Canada. *Int J Drug Policy*. 2017;47:202–8.
123. Puenpatom A, Hull M, McPheeters J, Schwebke K. Treatment Discontinuation, Adherence, and Real-World Effectiveness Among Patients Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir in the United States. *Infect Dis Ther*. 2017;6(3):423–33.
124. Cabrera S, Hernández, Sepúlveda, Valverde, Domínguez-Gil Hurlé A, Iglesias. Impact of a pharmaceutical care program on clinical evolution and antiretroviral treatment adherence: a 5-year study. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:729–39.
125. Gerenutti M, Martinez AMV, Bergamaschi C de C. The Effectiveness of a Pharmaceutical Care Model on Adherence to Antiretroviral Therapy: A SAME-Based Cohort Study in Brazil. *Adv Pharm Bull*. 2017;7(3):469–72.
126. Pla R, García D, Martín MI, Porta Á. Información de medicamentos. *Farmacia Hospitalaria*. Gamundi Planas MC (coordinadora); (3; vol. 2).
127. Abah I, Agbaji O, Ojeh V, Falang K, Darin K, Olaitan O. Pharmaceutical care outcomes in an outpatient human immunodeficiency virus treatment center in Jos, Nigeria. *J Basic Clin Pharm*. 2014;5(3):57–61.
128. Molino CGRC, Carnevale RC, Rodrigues AT, Moriel P, Mazzola PG. HIV pharmaceutical care in primary healthcare: Improvement in CD4 count and reduction in drug-related problems. *Saudi Pharm J*. 2017;25(5):724–33.
129. Domingues EAM, Ferrit-Martin M, Calleja-Hernandez MA. Impact of pharmaceutical care on cardiovascular risk among older HIV patients on antiretroviral therapy. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(1):52–60.
130. Babar Z-U-D, Kousar R, Murtaza G, Azhar S, Khan SA, Curley L. Randomized controlled trials covering pharmaceutical care and medicines management: A systematic review of literature. [Internet]. *Res Soc Adm Pharm*. 2017. [Acceso el 25 de marzo de 2018]. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551-7411\(17\)30473-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551-7411(17)30473-4)

131. Lee JK, Slack MK, Martin J, Ehrman C, Chisholm-Burns M. Geriatric patient care by U.S. pharmacists in healthcare teams: systematic review and meta-analyses. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(7):1119-27.
132. Santschi V, Chioloro A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist Interventions to Improve Cardiovascular Disease Risk Factors in Diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2012 Dec;35(12):2706-17.
133. Charrois TL, Zolezzi M, Koshman SL, Pearson G, Makowsky M, Durec T, et al. A systematic review of the evidence for pharmacist care of patients with dyslipidemia. *Pharmacotherapy.* 2012;32(3):222-33.
134. Deters MA, Laven A, Castejon A, Doucette WR, Ev LS, Krass I, et al. Effective Interventions for Diabetes Patients by Community Pharmacists: A Meta-analysis of Pharmaceutical Care Components. *Ann Pharmacother.* 2018;52(2):198-211.
135. Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and meta-analyses. *Med Care.* 2010;48(10):923-33.
136. Ellitt GR, Brien JE, Aslani P, Chen TF. Quality patient care and pharmacists' role in its continuity—a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2009;43(4):677-91.
137. Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver Int.* 2018;38:21-7.
138. 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):1594-603.
139. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1983-92.
140. 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):1604-14.
141. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and 100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. *Gastroenterology.* 2014;147(2):359-65.e1.
142. Dore GJ, Conway B, Luo Y, Janczewska E, Knysz B, Liu Y, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir compared to. *J Hepatol.* 2016;64(1):19-28.
143. Weil C, Mehta D, Koren G, Pinsky B, Samp JC, Chodick G, et al. Sustained virological response to ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir treatment for hepatitis C: Real-world data from a large healthcare provider. *J Viral Hepat.* 2018;25(2):144-51.
144. Welzel TM, Hinrichsen H, Sarrazin C, Buggisch P, Baumgarten A, Christensen S, et al. Real-world experience with the all-oral, interferon-free regimen of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in the German Hepatitis C Registry. *J Viral Hepat.* 2017;24(10):840-9.

145. Calleja JL, Crespo J, Rincon D, Ruiz-Antoran B, Fernandez I, Perello 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):1138-48.
146. Leventer-Roberts M, Hammerman A, Brufman I, Hoshen M, Braun M, Ashur Y, et al. Effectiveness of dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus in clinical practice: A population-based observational study. Jhaveri R, editor. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0176858.
147. Preda CM, Popescu CP, Baicus C, Voiosu TA, Manuc M, Pop CS, et al. Real-world efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/r+dasabuvir+ribavirin in genotype 1b patients with hepatitis C virus cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2018;38(4):602-10.
148. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Harvoni (r) [Internet]. 2018. [Acceso del 17 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf
149. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889-98.
150. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for Previously Treated HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1483-93.
151. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin, P, et al. Ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy [abstract]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 7-11 2014. *Hepatology.* 2014;60:1271A.
152. Bourlière M, Sulkowski MS, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, et al. An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin [abstract]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 7-11 2014. *Hepatology.* 2014;60:239A.
153. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, et al. Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated With Sustained Virologic Response. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1131-40.e5.
154. Barone M, Iannone A, Shahini E, Ippolito AM, Brancaccio G, Morisco F, et al. A different perspective on sofosbuvir-ledipasvir treatment of patients with HCV genotype 1b cirrhosis: The ital-c network study. *J Viral Hepat.* 2018;25(1):56-62.
155. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Daklinza (r) [Internet]. 2018. [Acceso el 27 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003768/WC500172849.pdf
156. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370(3):211-21.

157. Pol S, Bourliere M, Lucier S, Hezode C, Dorival C, Larrey D, et al. Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients. *J Hepatol.* 2017;66(1):39-47.
158. Young J, Weis N, Hofer H, Irving W, Weiland O, Giostra E, et al. The effectiveness of daclatasvir based therapy in European patients with chronic hepatitis C and advanced liver disease. *BMC Infect Dis.* 2017;17:45.
159. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet Lond Engl.* 2014;384(9956):1756-65.
160. Mauss S, Buggisch P, Böker KHW, Schott E, Klinker H, Günther R, et al. Treatment Outcomes for Hepatitis C Genotype 1 Infection with Direct Acting Antivirals: Data from the German Hepatitis C-Registry. *J Hepatol.* 64(2):S820.
161. Dieterich D, Bacon BR, Flamm SL, Kowdley KV, Milligan S, Tsai N, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population [abstract]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 7-11 2014. *Hepatology.* 2014;60:220A.
162. Zeuzem S, Rockstroh J, Kwo PY, Roth D, Lawitz E, Sulkowski MS, et al. Predictors of response to grazoprevir/elbasvir among HCV genotype 1 (GT1)-infected patients: integrated analysis of Phase 2-3 trials [abstract]. 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 13-17 2015. *Hepatology.* 2015;62:554A-555A.
163. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):1-13.
164. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. C-Edge Head-to-Head: Efficacy and Safety of Elbasvir and Grazoprevir Compared with Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin: A Phase 3 Randomized Controlled Trial. *J Hepatol.* 64(2):S136-7.
165. Kwo P, Gane EJ, Peng C-Y, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology.* 2017 Jan;152(1):164-75.e4.
166. Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, et al. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;62(1):32-6.

167. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599-607.
168. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir-Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):354-69.
169. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2016;151(4):651-9.e1.
170. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1062-8.
171. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology.* 2017;153(1):113-22.
172. 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(20):1878-87.
173. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1867-77.
174. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.* 2014;370(21):1993-2001.
175. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology.* 2015;61(3):769-75.
176. Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Di Bisceglie A, Reddy RK, Kuo A, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 infection: results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. *Gut.* 2017;66(10):1844-52.
177. Mangia A, Arleo A, Copetti M, et al. The combination of daclatasvir and sofosbuvir for curing genotype 2 patients who cannot tolerate ribavirin. *Liver Int.* 2016;36(7):971-6
178. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2018;16(3):417-26.
179. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds, WT, McHutchison JG, Membreno FE. Sofosbuvir in combination with PegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high SVR rates in HCV-Infected genotype 2 or 3 treatment-experienced patients with or without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study. *Asian Pac Assoc Study Liver APASL.* 2014 Mar 12;

180. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*. 2015;61(4):1127-35.
181. Leroy V, Angus P, Bronowicki J-P, 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):1430-41.
182. Hezode C, Lebray P, De Ledinghen V, Zoulim F, Di Martino V, Boyer N, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017;37(9):1314-24.
183. Welzel TM, Petersen J, Herzer K, Ferenci P, Gschwantler M, Wedemeyer H, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. *Gut*. 2016;65(11):1861-70.
184. Gane E, Hyland RH, An Di, Pang PS, Symonds WT, McHutchinson, Stedman CA. Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including GT 3 patients, descompesated GT1 patients, and GT 1 patients with prior sofosbuvir experience [abstract] 49th. *Eur Assoc Study Liver Int Liver Congr EASL*. London, Uk Apr 9-13 2014.
185. Kohler JJ, Nettles JH, Amblard F, Hurwitz SJ, Bassit L, Stanton RA, et al. Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infect Drug Resist*. 2014;7:41-56.
186. Wong KA, Worth A, Martin R, Svarovskaia E, Brainard DM, Lawitz E, et al. Characterization of Hepatitis C Virus Resistance from a Multiple-Dose Clinical Trial of the Novel NS5A Inhibitor GS-5885. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6333-40.
187. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608-17.
188. Berden FAC, Aaldering BRRZ, Groenewoud H, IntHout J, Kievit W, Drenth JPH. Identification of the Best Direct-Acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2017;15(3):349-59.
189. Von Felden J, Vermehren J, Ingiliz P, Mauss S, Lutz T, Simon KG, et al. High efficacy of sofosbuvir/velpatasvir and impact of baseline resistance-associated substitutions in hepatitis C genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther [Internet]*. 2018.[Acceso el 28 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14592>
190. Pol S, Reddy KR, Baykal T, Hezode C, Hassanein T, Marcellin P, et al. Interferon-free regimens of ombitasvir and ABT-450/r with or without ribavirin in patients with HCV genotype 4 infection: PEARL-I study results [abstract]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 7-11 2014 *Hepatology*. 2014.60:1129A.
191. Asselah T, Hezode C, Qaqish RB, Elkhasbab M, Hassanein T, Papatheodoridis, GV, et al. High SVR rates in patients with genotype 4 chronic hepatitis C infection and compensated cirrhosis with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir co-administered with ribavirin (AGATE-I). *J Hepatol*. 2016;64:S827.

192. Kapoor R, Kohli A, Sidharthan S, Sims Z, Petersen TL, Osinusi A, et al. All-oral treatment for genotype 4 chronic hepatitis C infection with sofosbuvir and ledipasvir: interim results from the NIAID SYNERGY trial [abstract]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 7-11 2014. *Hepatology*. 2014;60:321A.
193. 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):1049-56.
194. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology*. 2016;63(5):1493-505.
195. Pol S, Parlati L. Treatment of hepatitis C: the use of the new pangenotypic direct-acting antivirals in "special populations." *Liver Int*. 2018;38:28-33.
196. Foster GR, Irving WL, Cheung MCM, 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):1224-31.
197. Mücke MM, Mücke VT, Lange CM, Zeuzem S. Managing hepatitis C in patients with the complications of cirrhosis. *Liver Int*. 2018;38:14-20.
198. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation*. 2002;74(4):427-37.
199. Terrault NA, Berenguer M, Strasser SI, Gadano A, Lilly L, Samuel D, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Hepatitis C Management in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2017;101(5):956-67.
200. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RSJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59.
201. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):685-97.
202. Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RSJ, Hassan MA, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study. *Hepatology*. 2017;66(4):1090-101.
203. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de descompensación e insuficiencia hepática tras la administración de ▼Viekirax® [Internet]. 2015. [Acceso el 15 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NLMUH_FV_13-insuficiencia-hepatica-viekirax.htm
204. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2618-28.

205. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, Cohen DE, Nelson DR, Zeuzem S, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med*. 2014;370(3):222–32.
206. Flamm S, Bacon B, Curry M, Dieterich D, Guest L, Kowdley KV, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin in HCV post-transplant patients: realworld heterogeneous population from the TRIO network. *J Hepatol*. 2016;64:S822.
207. Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, Housset-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence - The ANRS CUPILT study. *J Hepatol*. 2016;65(4):711–8.
208. Fontana R, Bahirwani R, Reddy R, et al. High Efficacy and Favorable Safety Profile of Daclatasvir Based All Oral Antiviral Therapy in Liver Transplant Recipients with Severe Recurrent HCV [Abstract]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 7-11 2014.
209. N. Reau, P.Y. Kwo, S. Rhee, R.S. Brown Jr, K. Agarwal, P. Angus, E. Gane, J.-H. Kao, P.S. Mantry, K.R. Reddy, T.T. Tran, Y.B. Hu, A. Gulati, T.I. Ng, E.O. Dumas, N. Shulman, R. Trinh, X. Forns. MAGELLAN-2: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis C genotype 1–6 infectio. *J Hepatol*. 2017;66(1):S90–1.
210. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination in Participants With Chronic Hepatitis C Virus Infection Who Have Received a Liver Transplant. NCT02781571 [Internet]. 2018. [Aceso el 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781571>
211. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed-Dose Combination in HCV-Infected Adults Who Are Undergoing Liver Transplantation. NCT02728206 [Internet]. 2018. [Aceso el 1 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02728206>
212. Isnard Bagnis C, Couchoud C, Bowens M, Sarraj A, Deray G, Tournet J, et al. Epidemiology update for hepatitis C virus and hepatitis B virus in end-stage renal disease in France. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2017;37(6):820–6.
213. Su F-H, Su C-T, Chang S-N, Chen P-C, Sung F-C, Lin C-C, et al. Association of hepatitis C virus infection with risk of ESRD: a population-based study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2012;60(4):553–60.
214. Debure A, Legendre C, Kreis H, Degott C, Carnot F, Pol S, et al. Chronic hepatitis in kidney allograft recipients. *Orig Publ Vol 1 Issue 8694*. 1990;335(8694):878–80.
215. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: Sovaldi (r) [Internet]. 2018. [Aceso el 2 de marzo de 2018]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002798/WC500160600.pdf
216. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *The Lancet*. 2015;386(10003):1537–45.

217. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1590–8.
218. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1448–55.
219. Surendra M, Raju SB, Sridhar N, Vijay Kiran B, Rajesh G, Anvesh G, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection in end stage renal disease patients: A prospective observational study. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial*. 2017;22(2):217–21.
220. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 May 15;50(10):1387–96.
221. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology*. 2007;46(3):622–30.
222. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM, Lopez-Aldeguer J, Von-Wichmann MA, Quereda C, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009;50(2):407–13.
223. Berenguer J, Rodriguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, Lopez-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Sep;55(5):728–36.
224. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 2015;313(12):1232–9.
225. Sulkowski M, Hezode C, Gerstoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, et al. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Lond Engl*. 2015;385(9973):1087–97.
226. Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(1):49–64.
227. Montes ML, Oliveira A, Ahumada A, Aldamiz T, Garcia-Samaniego J, Clemente A, et al. Similar effectiveness of direct-acting antiviral against hepatitis C virus in patients with and without HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2017;31(9):1253–60.
228. Berenguer J, Gil-Martin Á, Jarrin I, Moreno A, Dominguez L, Montes M, et al. All-oral DAA therapy against HCV in HIV/HCV-coinfecting subjects in real-world practice: Madrid-CoRe Findings. *Hepatology* [Internet]. 2018. [Acceso el 20 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29814>

229. Kushner T, Dieterich D, Saberi B. Direct-acting antiviral treatment for patients with hepatocellular carcinoma: *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:132-9.
230. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Allison SK, Ioannou GN. Effectiveness of hepatitis C antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;67(1):32-9.
231. Radhakrishnan K, Di Bisceglie AM, Reddy RK, et al. Impact of hepatocellular carcinoma (HCC) and tumor treatment on sustained virologic response (SVR) rates with direct-acting antiviral (DAA) therapy for hepatitis C: HCV-TARGET results [Abstract]. The Liver Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases. Washington DC Oct 2017. *Hepatology*. 2017;66:755A.
232. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. *Liver Int*. 2018;38:139-45.
233. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329-37.
234. Moon C, Jung KS, Kim DY, Baatarkhuu O, Park JY, Kim BK, et al. Lower incidence of hepatocellular carcinoma and cirrhosis in hepatitis C patients with sustained virological response by pegylated interferon and ribavirin. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):573-81.
235. Worns M-A, Galle PR, Zeuzem S, Schirmacher P, Manns M, Vogel A. Drug Treatment for Chronic Hepatitis C Infection and Cancer Risk. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2017;114(35-36):597-602.
236. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016;65(4):727-33.
237. Ravi S, Axley P, Jones D, Kodali S, Simpson H, McGuire BM, et al. Unusually High Rates of Hepatocellular Carcinoma After Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Related Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2017;152(4):911-2.
238. Kozbial K, Moser S, Schwarzer R, Laferl H, Al-Zoairy R, Stauber 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):856-8.
239. D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):19698-712.
240. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. [Internet]. 2018. *J Hepatol*. 2017. [Acceso el 15 de marzo de 2018]. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32273-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32273-0/fulltext)
241. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.e1.

242. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol.* 2016;65(4):719-26.
243. 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.
244. Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Kominami Y, Fujiyama S, Sezaki H, et al. Direct-Acting Antivirals Decreased Tumor Recurrence After Initial Treatment of Hepatitis C Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci.* 2017;62(10):2932-42.
245. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 2017;67(6):1204-12.
246. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(5 Suppl 2):S72-8.
247. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: Evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular. [Internet]. 2016. [Acceso el 27 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NLMUH_FV_17-antivirales.htm
248. Rosenthal E, Fougerou-Leurent C, Renault A, Carrieri M, Marcellin F, Garraffo R, et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in NS3/4A protease inhibitor-experienced individuals with hepatitis C virus genotype 1 and HIV coinfection with and without cirrhosis (ANRS HC31 SOFTRIH study). *HIV Med.* 2018;19(3):227-37.
249. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Loomis TP, Mole LA. Real-world effectiveness and predictors of sustained virological response with all-oral therapy in 21,242 hepatitis C genotype-1 patients. *Antivir Ther.* 2017;22(6):481-93.
250. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Chung RT, Sherman KE, the ERCHIVES study. Sofosbuvir-based regimens in clinical practice achieve SVR rates closer to clinical trials: results from ERCHIVES. *Liver Int.* 2016;36(5):651-8.
251. Wyles DL, Pockros PJ, Yang JC, Zhu Y, Pang PS, McHutchison JG, et al. Retreatment of patients who failed prior sofosbuvir-based regimens with all-oral fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirin for 12 weeks [abstract]. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA Nov 7-11 2014. *Hepatology.* 2014;60:317A.
252. 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.* 64(2):S767-8.
253. Lawitz E, Poordad F, Gutierrez JA, Wells JT, Landaverde CE, Evans B, et al. Short-duration treatment with elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir for hepatitis C: A randomized trial. *Hepatology.* 2017;65(2):439-50.

254. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2134-46.
255. Gane EJ, Shiffman M, Etzkorn K, Morelli G, Stedman C, Davis MN, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in combination with ribavirin for 24 weeks is effective retreatment for patients who failed prior NS5A-containing DAA regimens: results of the retreatment study. *J Hepatol.* 2016;64:S147.
256. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw DR, Hezode C, et al. MAGELLAN-1, Part 2: Glecaprevir and Pibrentasvir for 12 or 16 Weeks in Patients with Chronic HCV Genotype 1 or 4 and Prior Direct-Acting Antiviral Treatment Failure. *Gastroenterology.* 2017;152(5):S1057.
257. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology.* 2017;66(2):389-97.
258. De Ledingham V, Laforest C, Hezode C, Pol S, Renault A, Alric L, et al. Retreatment With Sofosbuvir Plus Grazoprevir/Elbasvir Plus Ribavirin of Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Who Previously Failed an NS5A- or. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;66(7):1013-8.
259. Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G, Soulier A, Varaut A, Bouvier-Alias M, et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. *Hepatology Baltim Md.* 2016;63(6):1809-16.
260. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HHL, Wiens A, Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):478-85.
261. Thiagarajan P, Ryder SD. The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(6):563-71.
262. Banerjee D, Reddy KR. Review article: safety and tolerability of direct-acting anti-viral agents in the new era of hepatitis C therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(6):674-96.
263. Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, Martorell C, Everson GT, Tatum HA, et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(9):671-7.
264. Eley T, Gardiner D, Persson A, He B, You X, Shah V, Sherman D, Kandoussi H, Sims K, Pasquinelli C, Bertz R. Evaluation of Drug Interaction Potential of the HCV Protease Inhibitor Asunaprevir (ASV; BMS-650032) at 200 mg Twice Daily (BID) in Metabolic Cocktail and P-glycoprotein (P-gp) Probe Studies in Healthy Volunteers [abstract]. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases San Francisco 2011 Nov 6-9. *Hepatology.* 2011;54(1):548A.
265. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(1):27-35.

266. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown RJ, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology*. 2015;148(1):100–7.e1.
267. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub S-R, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol*. 2016;65(3):524–31.
268. Fernandez Carrillo C, Lens S, Llop E, Pascasio JM, Crespo J, Arenas J, et al. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis and predictive value of model for end-stage liver disease: Analysis of data from the Hepa-C registry. *Hepatol Baltim Md*. 2017;65(6):1810–22.
269. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med*. 2017;166(11):792–8.
270. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Baltim Md*. 2017;66(1):13–26.
271. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatol Baltim Md*. 2017;66(1):27–36.
272. Schinazi RF, Asselah T. From HCV To HBV Cure. *Liver Int*. 2017;37(1):73–80.
273. Ford N, Swan T, Beyer P, Hirnschall G, Easterbrook P, Wiktor S. Simplification of antiviral hepatitis C virus therapy to support expanded access in resource-limited settings. *J Hepatol*. 2014;61(1):S132–8.
274. Gane E. Future perspectives: towards interferon-free regimens for HCV. *Antivir Ther*. 2012;17(6 Pt B):1201–10.
275. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013;59(3):434–41.
276. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(6):631–40.
277. Cacciola I, Petta S, Di Stefano M, et al. Efficacy of oral Direct Acting Antivirals for the treatment of chronic hepatitis/cirrhosis due to hepatitis C virus infection: the real-life experience of the Sicily Registry [abstract]. *Int Liver Congr Eur Assoc Study Liver*. 2017 Apr 10. 49S:e1-e18.
278. Butt AA, Yan P, Marks KM, et al. Real-world SVR Rates for Paritaprevir/ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir vs. Sofosbuvir/ledipasvir Regimens With and Without Ribavirin [abstract]. *Liver Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston, MA 2016 Nov 11-15.

279. Flisiak R, Pogorzelska J, Flisiak-Jackiewicz M. Hepatitis C: efficacy and safety in real life. *Liver Int.* 2017;37:26–32.
280. Majumdar A, Kitson MT, Roberts SK. Systematic review: current concepts and challenges for the direct-acting antiviral era in hepatitis C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(12):1276–92.
281. Reddy KR, Bourliere 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.
282. Welzel TM, Asselah T, Dumas EO, Zeuzem S, Shaw D, Hazzan R, et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(7):494–500.
283. Lai JB, Witt MA, Pauly MP, Ready J, Allerton M, Seo S, et al. Eight- or 12-Week Treatment of Hepatitis C with Ledipasvir/Sofosbuvir: Real-World Experience in a Large Integrated Health System. *Drugs.* 2017;77(3):313–8.
284. Curry MP, Tapper EB, Bacon B, Dieterich D, Flamm SL, Guest L, et al. Effectiveness of 8- or 12-weeks of ledipasvir and sofosbuvir in real-world treatment-naive, genotype 1 hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(5):540–8.
285. Fernández-Rodríguez CM, Alcorcón UFA. Disruptive therapeutic innovation and the opportunity to eliminate a chronic disease—The issue of chronic hepatitis C in Spain. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2017;109(12):807–8.
286. Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. Análisis coste-efectividad de dos estrategias de tratamiento para la hepatitis C crónica: antes y después del acceso a los agentes antivirales de acción directa en España. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40(7):433–46.
287. Lavitas P, Tesell M, Hydery T, Greenwood BC, Price M, Lenz K, et al. Overview of Comprehensive Hepatitis C Virus Medication Management in a State Medicaid Program. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(10):1161–6.
288. Marisol Ucha-Samartín¹, A. Pichel-Loureiro², C. Vázquez-López¹, M. Álvarez Payero¹, D. Pérez Parente¹ y N. Martínez-López de Castro¹. Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencias. *Farm Hosp.* 2013;37(1):59–64.
289. Dalton K, Byrne S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. *Integr Pharm Res Pract.* 2017;6:37–46.
290. Zhang H-X, Li X, Huo H-Q, Liang P, Zhang J-P, Ge W-H. Pharmacist Interventions for Prophylactic Antibiotic Use in Urological Inpatients Undergoing Clean or Clean-Contaminated Operations in a Chinese Hospital. Aziz RK, editor. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88971.
291. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo AC, López-Herce J, Calleja-Hernández MÁ, Martínez-Martínez F, Iglesias-Peinado I, et al. Implementing smart pump technology in a pediatric intensive care unit: A cost-effective approach. *Int J Med Inf.* 2014;83(2):99–105.

292. Sara Ibañez García. Impacto en la seguridad del paciente de la incorporación de una herramienta inteligente al proceso de validación farmacéutica. [Tesis Doctoral] [Internet]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2017. [Acceso el 2 de abril de 2018]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/46599/1/T39624.pdf>
293. Kleinman L, Mannix S, Yuan Y, Kummer S, L'Italien G, Revicki D. Review of patient-reported outcome measures in chronic hepatitis C. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:92.
294. Pardo MA, Fuster R. Medidas de resultados en las UFPE. Manual para las unidades de atención farmacéutica a pacientes externos (UFPE) de servicios de farmacia hospitalaria. Valencia: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Valencia: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH);2017.
295. Anderson RT, Baran RW, Dietz B, Kallwitz E, Erickson P, Revicki DA. Development and initial psychometric evaluation of the hepatitis C virus-patient-reported outcomes (HCV-PRO) instrument. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2014;23(2):561-70.
296. Szeinbach SL, Baran RW, Dietz B, Gazzouola Rocca L, Littlefield D, Yawn BP. Development and validation of the chronic hepatitis C virus treatment satisfaction (HCVTSat) instrument. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(5):573-82.
297. Cañamares Orbis I, Sáez de la Fuente J, Izquierdo García E, Esteban Alba C, Such Díaz A, Escobar Rodríguez I. Experiencia autorreferida en pacientes tratados con antivirales directos frente al virus de la hepatitis C. *Farm Hosp*. 2016;40(6):569-78.
298. Martin MT, Faber DM. Patient satisfaction with the clinical pharmacist and prescribers during hepatitis C virus management. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(6):645-9.
299. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Lam B, Hunt S. The patient's journey with chronic hepatitis C from interferon plus ribavirin to interferon- and ribavirin-free regimens: a study of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(3):286-95.
300. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in chronic hepatitis C (CH-C). *J Hepatol*. 2014;60(4):741-7.
301. Cortés R, de las Aguas M, Almeida González CV, Morillo Verdugo R. Relación entre la complejidad farmacoterapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento frente a la hepatitis C. *Farm Hosp*. 2017;41(4):470-8.
302. Resolution WHA63.18. Viral hepatitis. In: Sixty-third World Health Assembly, Geneva, 17-21 May 2010. Resolutions and decisions, annexes. Geneva: World Health Organization; 2010 [Agenda item 11.12] [Internet]. 2018. [Acceso el 30 de marzo de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-
303. Resolution WHA67.6. Hepatitis. In: Sixty-seventh World Health Assembly. Geneva, 19-24 May 2014. Resolutions and decisions, annexes. Geneva: World Health Organization; 2014 [Agenda item 12.3] [Internet]. 2018. [Acceso el 30 de marzo de 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R6-