



Trabajo de Fin de Máster

Perfil de seguridad de los nuevos fármacos frente al virus de la hepatitis C

Departamento de Biología Celular,
Histología y Farmacología
Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid

María Elena Cárdbaba García

Tutor: Dr. Alfonso Carvajal García-Pando

Julio 2015

ÍNDICE

- 1. Resumen**
- 2. Introducción**
- 3. Objetivos**
- 4. Material y métodos**
- 5. Resultados**
- 6. Discusión**
- 7. Conclusiones**
- 8. Bibliografía**

RESUMEN

Introducción. La infección por el virus de la hepatitis C es un problema de salud de primera magnitud a nivel mundial. Hasta hace poco tiempo, el tratamiento tradicional de esta patología estaba restringido a la terapia combinada con interferón pegilado y ribavirina, y en el caso de que el virus de la hepatitis C fuera genotipo 1, se podían añadir a este esquema boceprevir o telaprevir. Estos esquemas de tratamiento se asocian a numerosas y graves reacciones adversas, que en algunos casos pueden obligar a suspender el tratamiento. En los últimos meses se dispone de nuevos fármacos antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C, como simeprevir, sofosbuvir y daclatasvir, que presentan un perfil de seguridad más favorable que los tratamientos anteriores.

Objetivos. Conocer la seguridad de los nuevos fármacos antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C simeprevir, sofosbuvir y daclatasvir y detectar reacciones adversas no descritas previamente.

Material y métodos. Estudio observacional, retrospectivo, de una cohorte de 39 pacientes mayores de 18 años, pertenecientes al Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en tratamiento con simeprevir, sofosbuvir o daclatasvir. Los datos sociodemográficos, clínicos y farmacoterapéuticos de los pacientes se obtuvieron de sus historias clínicas informatizadas y de las hojas de registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia del hospital.

Resultados. Se registraron un total de 53 reacciones adversas distintas, en su mayoría de carácter leve y descritas en bibliografía previa; la reacción adversa más frecuente fue la anemia.

Conclusiones. Simeprevir, sofosbuvir y daclatasvir son nuevos fármacos para el tratamiento de la hepatitis C que presentan, en apariencia, un perfil de seguridad más favorable que los anteriores.

INTRODUCCIÓN

La infección producida por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema mundial, que afecta a más de 185 millones de personas, según los últimos datos publicados por la OMS.¹ En Europa se estima que hay más de 20 millones de personas infectadas, notificándose esta patología con mayor frecuencia en hombres que en mujeres y en el rango de edad entre 24 y 44 años. Concretamente en España, la prevalencia de anticuerpos en adultos es del 1,7% (688.000) y la de viremia en adultos del 1,2% (472.000).^{2,3}

La hepatitis C, tanto en su forma aguda como crónica, es producida por el VHC que pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*.⁴ Este agente infeccioso es un pequeño RNA virus de polaridad positiva de 9.600 nucleótidos, monocatenario y lineal. Presenta tropismo por las células hepáticas, así como por células dendríticas y linfocitos T y B. Mediante endocitosis el VHC entra en el hepatocito y en el citosol libera el RNA, que cuando se traduce da lugar a un solo polipéptido de aproximadamente 3.000 aminoácidos. Su escisión da lugar a 10 proteínas virales:⁵

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

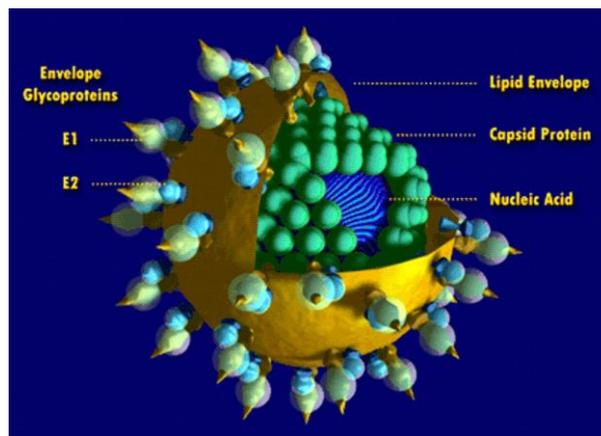


Figura 1. Modelo 3D del VHC.⁶

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

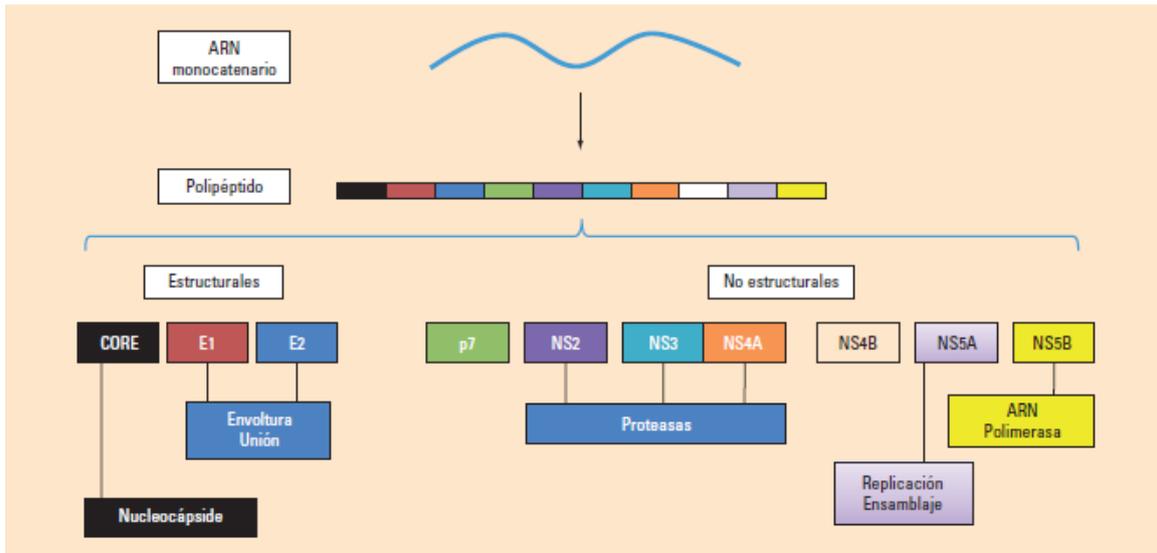


Figura 2. Proteínas del VHC.⁶

El VHC tiende a circular en títulos relativamente bajos, 103 a 107 viriones/ml pero tiene una tasa de replicación muy alta, de 1012 viriones por día, siendo su semivida de 2,7 horas.^{7,8,9} Se conocen 7 genotipos del VHC, y al menos 67 subtipos, cuyas secuencias difieren entre sí alrededor de un 30% y 20%, respectivamente.¹⁰ El genotipo 1a es el más frecuente en Estados Unidos y el genotipo 1b lo es en Europa. Los genotipos 3 (más habitual en usuarios de drogas por vía parenteral) y 4 (es la variante más abundante en Oriente Medio y África, concretamente en Egipto) son los siguientes más prevalentes, siendo el genotipo 2 el menos frecuente (aparece en agrupaciones de casos en la región mediterránea). Los genotipos 5 y 6 son poco habituales en Europa; el 5 es típico del Sur de África y el 6 es el más abundante del Sureste Asiático. El genotipo 7 se ha identificado en pacientes canadienses y belgas.¹¹ El genotipo del VHC es un factor muy influyente en la respuesta al tratamiento, pues determina qué fármacos utilizar y durante cuánto tiempo, aunque no condiciona la evolución de la hepatitis C crónica (HCC).¹

La vía parenteral es la forma más habitual de transmisión del VHC. La exposición a hemoderivados infectados con el virus, técnicas médicas o quirúrgicas poco seguras y el consumo de drogas por vía parenteral han sido los principales medios de transmisión del VHC hasta 1990. Los nuevos

casos que se detectan actualmente son en su mayoría en población que consume drogas por vía intravenosa, debido fundamentalmente al uso compartido de dispositivos de inyección, al alojamiento poco estable y a los antecedentes de encarcelamiento. Conductas invasivas, como los tatuajes o la acupuntura son también vías de transmisión del VHC. Otras formas de transmisión, de muy bajo riesgo, son la vía intranasal de administración de drogas, la sexual y la perinatal. Se ha detectado un incremento de transmisión del VHC en los países occidentales en homosexuales.¹²

El VHC es responsable del 10% de los casos de hepatitis aguda. Esta patología no suele ser grave y sólo un 15% de los pacientes presentará síntomas inespecíficos, como astenia, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, dolores articulares y orina oscura; el signo más específico del proceso desarrollado por la mayoría de los pacientes es la ictericia. El VHC en esta fase puede eliminarse espontáneamente. Algunos factores que contribuyen a este proceso son: presencia del haplotipo IL28B CC, pacientes con respuesta potente de CD4+ o niveles bajos de la proteína inducible por INF.¹³ La progresión a HCC, se produce en un 75% de los casos. Esta patología se define como la persistencia del RNA del VHC, que se prolonga más de 6 meses desde la exposición al virus. El genotipo de la IL28B es el principal responsable de este proceso. Éste se asocia a una hepatitis crónica en grado variable, que muestra distintos porcentajes de progresión a cirrosis (entre el 10% y el 20% de los pacientes desarrollaran cirrosis cuando han transcurrido unos 20-30 años de enfermedad), insuficiencia hepática y hepatocarcinoma en el transcurso de los años. Existen distintos factores capaces de acelerar el proceso fibrótico: sexo masculino, edad avanzada en el momento de la infección, consumo de alcohol y tabaco, inmunosupresión, obesidad, coinfección con hepatitis B o con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Todos estos factores son capaces de reducir la tasa de respuesta a los tratamientos basados en interferón y su supresión es fundamental para conseguir los objetivos del tratamiento.¹⁴ De manera excepcional puede producirse una resolución espontánea de la infección en el estadio crónico.⁷ La evolución de la HCC está condicionada por distintos factores de riesgo (Tabla 1).

Tabla 1. Factores que modifican el curso natural de la hepatitis crónica por VHC.

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

El objetivo de la terapia antiviral en pacientes con HCC por VHC es conseguir una respuesta viral sostenida (RVS): después de 24 semanas de haber finalizado el tratamiento el RNA del VHC debe permanecer indetectable. El 99% de los pacientes que alcanzan una RVS resuelven la infección.^{11,15} En el caso de los pacientes sin cirrosis, la curación de la infección se asocia a la resolución de la hepatopatía, mientras que en los pacientes con cirrosis se relaciona con menor riesgo de complicaciones con peligro para la vida.¹³ Todos los pacientes infectados con VHC son candidatos a ser tratados. Es prioritario tratar a aquellos pacientes con un mayor grado de fibrosis, F3 o F4, y especialmente aquellos con cirrosis que estén en lista de espera de trasplante, con recurrencia postrasplante o con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes. Los únicos enfermos que no se tratarán serán aquellos que tengan una esperanza de vida limitada, aquellos en los que los tratamientos estén contraindicados o aquellos que se nieguen voluntariamente a recibir tratamiento. Con anterioridad a 2011 el tratamiento aprobado para la HCC consistía, en

exclusiva, en la combinación de interferón pegilado α (PEG-INF) 2a o 2b y ribavirina (RBV). El interferón- α es un fármaco inmunomodulador. Ejerce su acción uniéndose a su receptor de la membrana citoplasmática de las células hepáticas y del sistema inmunitario, activando una cascada de señales intracelulares que ponen en marcha distintos factores de transcripción. De esta forma se favorece la expresión de "genes estimulados por interferón" en el núcleo celular. Estos genes inducen la expresión de proteínas que inhiben la replicación del VHC en distintos niveles.¹⁶ Además, estimulan la respuesta antiviral Th1 del sistema inmune de una forma no selectiva. Tiene actividad pangenotípica y actualmente sólo se utiliza la forma pegilada pues presenta mejores características farmacocinéticas: permite administración subcutánea y un mayor espaciamiento de las dosis. La RBV es un análogo de guanosina activo frente a virus RNA y DNA positivos que se administra por vía oral y debe tomarse con alimentos. El mecanismo de acción se basa en su actividad antiviral directa y en sus propiedades inmunomoduladoras: estimula la respuesta Th1, reduce los niveles de GTP intracelular, inhibe la RNA polimerasa y reduce la infectividad viral induciendo mutaciones en el RNA del VHC.¹⁷ El esquema terapéutico basado en estos dos fármacos era la siguiente:^{16, 17}

- Genotipo 1:

- Pacientes con peso inferior a 75kg:

- PEG-INF 2a 180 mcg/semana vía subcutánea más RVB 1000 mg/día divididos en varias dosis durante 48 semanas.
 - PEG-INF 2b 1,5 mcg/kg/semana vía subcutánea más RVB 800-1000 mg/día en función del peso divididos en varias dosis durante 48 semanas.

- Pacientes con peso superior a 75kg:

- PEG-INF 2a 180 mcg/semana vía subcutánea más RVB 1200 mg/día divididos en varias dosis durante 48 semanas.
 - PEG-INF 2b 1,5 mcg/kg/semana vía subcutánea más RVB 1000-1400 mg/día en función del peso divididos en varias dosis durante 48 semanas.

- Genotipo 2 o 3:
 - PEG-INF 2a 180 mcg/semana vía subcutánea más RVB 800 mg/día divididos en varias dosis durante 24 semanas.
 - PEG-INF 2b 1,5 mcg/kg/semana vía subcutánea más RVB 800-1400 mg/día en función del peso divididos en varias dosis durante 24 semanas.
- Pacientes que tengan contraindicada la RBV o sean intolerantes a este fármaco:
 - PEG-INF 2a 180 mcg/semana vía subcutánea durante 48 semanas en monoterapia.
 - PEG-INF 2b 1,5 mcg/kg/semana vía subcutánea durante 48 semanas en monoterapia.

Las tasas de RVS obtenidas con biterapia PEG-INF+RBV fueron las siguientes: los pacientes con VHC genotipo 1 presentaban tasas de RVS de alrededor del 50% en Europa Occidental y del 40% en América del Norte; los pacientes con VHC de genotipos 2, 3, 5 y 6 presentaron tasas de RVS entre el 54-56% (llegó a alcanzarse hasta el 80%) especialmente con el genotipo 2; los pacientes con VHC de genotipo 4 obtuvieron tasas de RVS intermedias. En los pacientes con cirrosis compensada la tasa de RVS obtenida con este tratamiento es significativamente menor que en pacientes no cirróticos, las RAM son más notables y conllevan un riesgo importante de descompensación hepática por lo que se recomienda evitar el uso de PEG-INF en estos casos.¹⁸ Ambos fármacos presentan un gran abanico de RAM y contraindicaciones que limitan su uso. En el caso del PEG-INF, el 100% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. Los más relevantes son anemia, alopecia, leucopenia, trombocitopenia, síndrome pseudogripal, empeoramiento de enfermedades autoinmunes, anorexia, depresión y alteraciones endocrinas. El uso de este fármaco está contraindicado en pacientes que tengan historia previa de cardiopatía estructural o funcional, convulsiones, patología autoinmune clínicamente relevante, síndrome depresivo mayor o cirrosis descompensada. Por otro lado, las RAM más destacadas de RBV son anemia, cefalea, dificultad para concentrarse, disgeusia, alteraciones del estado de ánimo, alopecia, dermatitis, sequedad

de piel y mucosas y depresión. Este medicamento está contraindicado en aquellos pacientes que tengan historia previa de enfermedad cardiaca grave preexistente, o padezcan alguna de las siguientes patologías: insuficiencia renal, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹⁷ Teniendo en cuenta lo expuesto, el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC con biterapia basada en PEG-INF y RBV está absolutamente contraindicado en aquellos pacientes con depresión no controlada, psicosis o epilepsia; mujeres embarazadas o parejas que no desean utilizar métodos anticonceptivos; hepatopatía descompensada o enfermedades médicas simultáneas graves.

En 2011 se autorizaron los dos primeros inhibidores de proteasa, boceprevir (BCV) y telaprevir (TLV), para el tratamiento de la hepatitis C producida por VHC de genotipo 1, en combinación con PEG-INF y RBV. La triple terapia, que consiste en añadir uno de los inhibidores de proteasa a la biterapia con PEG-INF+RBV, demostró superioridad frente a ésta (RVS 61%-75% y RVS 38%-49%, respectivamente).¹⁹ La tasa de curación fue en torno al 75% en pacientes que no tratados con anterioridad y oscila entre el 29% y el 88% en pacientes no respondedores a tratamiento previo. Inicialmente, estos dos fármacos se aprobaron para su uso en pacientes con un grado de fibrosis F3 y F4 y en aquellos que presentaran manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, como crioglobulinemia sintomática o nefropatía por inmunocomplejos. A primeros de 2014 se consideró la incorporación a estos tratamientos de los pacientes F2 mono infectados, trasplantados y coinfectados, pues son los que más se benefician de la triple terapia y mejor responden a ella.²⁰ BCV es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC. Este fármaco se une de manera covalente y reversible a la serina del sitio activo de esta proteasa, mediante un grupo funcional α -cetoamida, para inhibir la replicación vírica en las células infectadas por el VHC. La dosis recomendada de este medicamento es 800 mg tres veces al día por vía oral con alimentos (en ayunas se asocia a una pérdida neta de eficacia debido a una exposición subóptima del fármaco), y debe administrarse en combinación con PEG-INF y RBV. De manera general, la duración total de tratamiento es de 48 semanas. Las primeras 4 corresponden al periodo de "lead-in", y en ellas sólo se

administran RBV y PEG-INF (dosificados según el peso del paciente y del tipo de PEG-INF). En la semana 5 se inicia la triple terapia, que debe mantenerse durante 32 semanas más. Las 12 últimas semanas de tratamiento se administran únicamente RBV y PEG-INF. En los pacientes naïve que en la semana 8 de tratamiento el RNA-VHC sea indetectable la duración será de 28 semanas: 4 de "lead-in" y después continuar con triple terapia hasta la semana de tratamiento 28. Finalmente, en los pacientes cirróticos y respondedores nulos, la duración de la triple terapia es de 48 semanas: las 4 iniciales de biterapia con PEG-INF y RBV, seguido de 44 semanas de triple terapia PEG-INF+RBV+BCV. En estos pacientes la duración del tratamiento triple tras las 4 semanas del tratamiento doble no debe ser inferior a 32 semanas (Figura 3).²¹ Las RAM más destacados de BCV son anemia (50% de los pacientes), neutropenia y disgeusia.²²

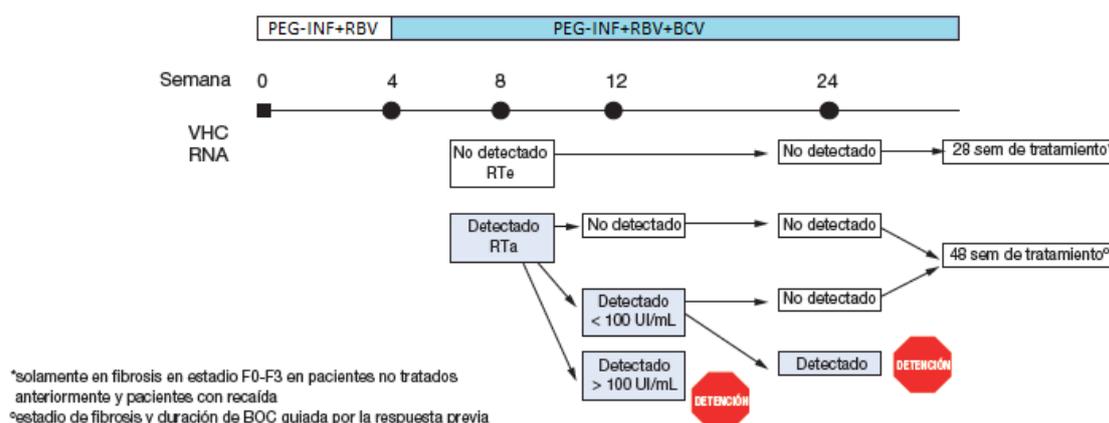


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la hepatitis por VHC con triple terapia con PEG-INF+RBV+BCV. RVRe, respuesta virológica rápida extendida; RTe, respuesta temprana; RTa, respuesta tardía.

TLV inhibe la proteasa de serina NS3/4A del VHC, una enzima esencial para la replicación viral. Deben administrarse 1.125 mg de TLV dos veces al día por vía oral con alimentos a ser posible grasos, en combinación con PEG-INF y RBV. Alternativamente, se pueden tomar 750 mg cada 8 horas con alimentos. La dosis total al día de TLV son 2.250 mg. En general, la duración del tratamiento es de 48 semanas (Figura 4). Las 12 primeras semanas se administra la triple terapia, seguidas de 36 semanas de biterapia con PEG-INF y RBV hasta completar las 48 semanas totales de tratamiento. En pacientes naïve y recidivantes sin cirrosis, con el RNA del

VHC indetectable en las semanas 4 y 12 de tratamiento, PEG-INF y RBV pueden suspenderse en la semana 24. En aquellos pacientes con respuesta nula o cuya respuesta a tratamientos previos para la HCCse desconoce, se recomienda comenzar el tratamiento con 4 semanas de biterapia con PEG-INF y RBV previo a la triple terapia.²³

Las RAM más frecuentes de TLV son anemia (40% de los pacientes), rash cutáneo y molestias ano-rectales. También produce náuseas, prurito, disgeusia, diarrea, artralgias y mialgias.²³

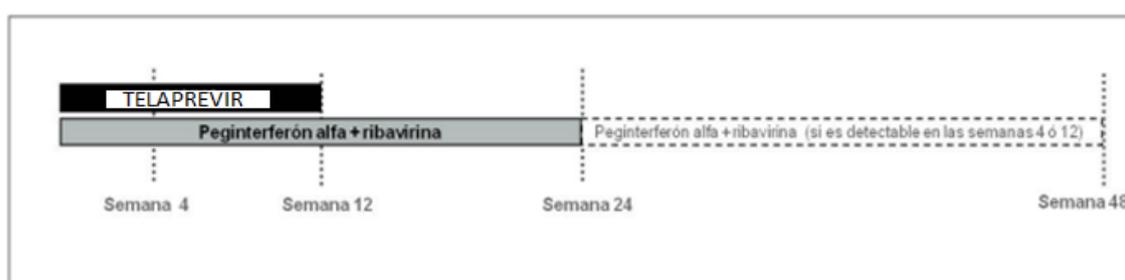


Figura 4. Duración de la triple terapia con TLV en pacientes previamente no tratados y en pacientes que recaen tras tratamiento previo.

El mayor inconveniente que presenta el uso de PEG-INF+RBV en el tratamiento la HCC es el amplio espectro de RAM que presentan estos dos fármacos. La adición al tratamiento de BCV incrementa la incidencia de anemia, neutropenia, trombocitopenia y disgeusia, comparado con biterapia. Por otro lado, la triple terapia con TLV se asocia a un incremento de la fatiga, fiebre, náuseas, hemorroides, prurito, rash, alopecia, insomnio y anemia.

Debido a la regular eficacia y severidad de las RAM de estos tratamientos se ha promovido el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la HCC. En los últimos meses, se han autorizado nuevos fármacos antivirales de acción directa orales frente al VHC: simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF), daclatasvir (DCV), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ledipasvir (en combinación con sofosbuvir). La inclusión de estos medicamentos en el ámbito sanitario incrementa las posibilidades de combinación de los

distintos fármacos (incluyendo o no PEG-INF o RBV) para el tratamiento de los pacientes con HCC en función de su situación clínica, atendiendo al genotipo del virus y al estadio de la enfermedad. Hasta el día 1 de Abril de 2015 en los nuevos fármacos para tratar la HCC autorizados en España y disponibles en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid eran SMV, SOF y DCV, por este motivo, se tratarán estos fármacos con detenimiento.

SMV es un inhibidor específico de la proteasa NS3/4A y debe utilizarse para tratar la HCC en adultos en combinación con otros fármacos activos frente al VHC de genotipos 1, 4, 5 y 6 (Tabla 2). La actividad frente a estos dos últimos no ha sido estudiada en ensayos clínicos. El mecanismo de acción de SMV es similar al de los otros dos inhibidores de la proteasa (BCV y TLV), pero su pauta de tratamiento es más cómoda para el paciente (una cápsula de 150 mg una vez al día, debe tomarse con alimentos) y un mejor perfil de seguridad (RAM leves pero frecuentes): disnea, náuseas, estreñimiento, hiperbilirrubinemia, prurito y reacciones de fotosensibilidad.^{19,24,25}

Tabla 2. Medicamentos concomitantes recomendados y duración del tratamiento para la terapia combinada de SMV.^{24, 25}

Población de pacientes	Tratamiento	Duración
Pacientes no tratados previamente (naïve) y con recidiva previa con VHC genotipo 1 ó 4 (con o sin cirrosis, no coinfectados con VIH o sin cirrosis coinfectados VIH)	SMV+PEG-INF±RBV	24 semanas Las 12 primeras semanas se administrarán los tres medicamentos SMV+PEG-INF±RBV y las 12 últimas sólo PEG-INF±RBV. Los pacientes naïve y recidivantes con cirrosis coinfectados con VIH deben recibir 48 semanas de tratamiento: 12 primeras semanas SMV+PEG-INF±RBV y las 36 semanas adicionales PEG-INF±RBV
Pacientes sin respuesta previa (incluidos los pacientes que hayan tenido una respuesta parcial o nula) con VHC genotipo 1 ó 4 (con o sin cirrosis, coinfectados o sin coinfección VIH)	SMV+PEG-INF±RBV	48 semanas Las 12 primeras semanas se administrarán los tres medicamentos SMV+PEG-INF±RBV y las 36 semanas adicionales PEG-INF±RBV
Pacientes con VHC genotipo 1 ó 4, naïve, con recidiva previa, no tratados (con o sin cirrosis, no coinfectados con VIH o sin cirrosis coinfectados VIH), que no toleran PEG-INF y tienen una necesidad de tratamiento urgente	SMV+SOF±RBV	12 semanas. En función de las características individuales del paciente, puede valorarse ampliar la duración del tratamiento a 24 semanas

SOF es un profármaco nucleotídico, inhibidor pangenotípico de la RNA polimerasa NS5B. Mediante metabolismo intracelular se transforma en 2´deoxi-2´fluoro-2´-C-metiluridina monofosfato, que posteriormente es fosforilado intracelularmente a la forma trifosfato, con actividad farmacológica. El metabolito activo es análogo de UTP y compite por la incorporación a la zona activa de la NS5B polimerasa del VHC. Además puede actuar como terminador de cadena, inhibiendo la síntesis de RNA viral al incorporarse a la cadena naciente. SOF está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la HCC (Tabla 3). La dosis recomendada son 400 mg al día, y debe tomarse con alimento. Las RAM son leves. En el esquema de tratamiento SOF+RBV fue frecuente la aparición de cefalea, fatiga, náuseas e insomnio, todas ellas se asocian con la RBV.^{19,26,27}

Tabla 3. Medicamentos concomitantes recomendados y duración del tratamiento para la terapia combinada de SOF.^{26,27}

Población de pacientes	Tratamiento	Duración
Genotipos 1, 4, 5 o 6	SOF+PEG-INF+RBV	12 semanas. Puede ampliarse la duración del tratamiento a 24 semanas en aquellos pacientes que tienen factores asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con PEG-INF.
Genotipos 1, 4, 5 o 6	SOF+RBV (pacientes que no son candidatos o no toleran PEG-INF)	24 semanas
Genotipo 2	SOF+RBV	12 semanas. Puede ampliarse la duración del tratamiento a 24 semanas en aquellos pacientes que tienen factores asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con PEG-INF.
Genotipo 3	SOF+PEG-INF+RBV	12 semanas. Puede ampliarse la duración del tratamiento a 24 semanas en aquellos pacientes que tienen factores asociados a menores tasas de respuesta a los tratamientos con PEG-INF.
Genotipo 3	SOF+RBV	24 semanas
Pacientes en lista de espera de trasplante hepático	SOF+RBV	Hasta el trasplante hepático, mínimo 12 semanas
Pacientes en lista de espera de trasplante hepático	SOF+PEG-INF+RBV	12 semanas

DCV inhibe la proteína NS5A, impidiendo la replicación del RNA viral y el ensamblaje del virión. Está autorizado para el tratamiento de la HCC en adultos en combinación con otros fármacos activos frente al VHC de genotipos 1, 3 y 4 (Tabla 4). La dosis recomendada son 60 mg por vía oral una vez al día con alimentos. El perfil de seguridad de DCV combinado con PEG-INF y RBV es similar al observado en biterapia con estos dos fármacos. Las RAM más frecuentes son tos, disnea, artralgia, pirexia, neutropenia, diarrea, sequedad de piel, cefalea, cansancio, prurito, insomnio, astenia, erupción cutánea, síndrome pseudogripal, náuseas, disminución del apetito, alopecia, irritabilidad, mialgia, anemia, pirexia y tos. Las más graves fueron neutropenia, anemia y linfopenia. DCV en combinación con SOF produce los siguientes RAM: cefalea, cansancio y náuseas.^{28,29}

Tabla 4. Medicamentos concomitantes recomendados y duración del tratamiento para la terapia combinada de DCV.^{28, 29}

Población de pacientes	Tratamiento	Duración
Genotipos 1, o 4 sin cirrosis	DCV+SOF	12 semanas. Puede ampliarse la duración del tratamiento a 24 semanas en aquellos pacientes con tratamiento previo incluidos aquellos basados en un inhibidor de la proteasa NS3/4A.
Genotipos 1, o 4 sin cirrosis	DCV+SOF	24 semanas
Genotipo 1 o 4 con cirrosis descompensada	DCV+SOF	12 semanas. Se puede considerar una reducción de la duración del tratamiento a 12 semanas en pacientes previamente no tratados con cirrosis y factores pronósticos positivos como genotipo IL28B CC y/o baja carga viral basal. Considerar añadir RBV en pacientes con enfermedad hepática muy avanzada o con otros factores pronósticos negativos como el fracaso a tratamientos anteriores.
Genotipo 3 con cirrosis compensada y/o tratamiento previo	DCV+SOF+RBV	24 semanas
Genotipo 4	DCV+PEG-INF+RBV	24 semanas de DCV en combinación con 24-48 semanas de PEG-INF y RBV. Si el paciente tiene indetectable el RNA del VHC indetectable en las semanas 4 y 12 del tratamiento, se debe continuar el tratamiento con los 3 medicamentos 24 semanas. Si el paciente alcanza RNA del VHC indetectable pero no en las semanas 3 y 12 del tratamiento, se debe finalizar DCV en la semana 24 y continuar con PEG-INF+RBV hasta la semana 48

Resulta evidente que la tasa de RAM ha disminuido drásticamente con los nuevos fármacos antivirales de acción directa (SMV, SOF y DCV) respecto a los fármacos clásicos para el tratamiento de la HCC y a los inhibidores de la

proteasa NS3/4A de primera generación. Sin embargo, pese a su mayor seguridad, las RAM persisten; y debido a su reciente empleo en clínica, es probable que estos medicamentos tengan efectos tóxicos que aún no se conocen.

OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es conocer aspectos de la seguridad y detectar RAM no descritas previamente de SMV, SOF y DCV en un grupo de pacientes con HCC tratados con esquemas de tratamiento que incluyen estos fármacos. Por otro lado, se pretende analizar la influencia de las variables sociodemográficas, clínicas y farmacoterapéuticas en la aparición de las RAM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio observacional, retrospectivo, de las RAM registradas en una cohorte de 39 pacientes en tratamiento para HCC con nuevos fármacos antivirales de acción directa (SMV, SOF ó DCV).

Pacientes. El estudio de los pacientes tratados con medicación frente a la HCC se llevó a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid con información obtenida de sus historias clínicas informatizadas y de las hojas de registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados de HCC mayores de 18 años que hubieran iniciado tratamiento con SMV, SOF y DCV, combinados entre ellos o con RBV y PEG-INF, en el período de tiempo comprendido entre el 1 de agosto de 2014 y el 30 de abril de 2015 y que llevaran al menos 1 mes de tratamiento. Se excluyeron del estudio todos los pacientes diagnosticados de HCC que no estuvieran en tratamiento con SMV, SOF o SMV, aquellos que a pesar de

estar en tratamiento con alguno de estos fármacos llevasen menos de un mes de tratamiento y los menores de 18 años.

Recogida de datos. Se diseñó una hoja Excel® para la recogida de datos y su posterior análisis que incluyó: a) información demográfica y antropométrica: sexo, edad, peso, talla, hábitos tóxicos (consumo de tabaco, alcohol, o drogas), comorbilidades, genotipo VHC, polimorfismo IL-28B y Q80K en los casos oportunos, grado de fibrosis hepática, existencia de trasplante hepático; b) información analítica: carga viral al inicio del tratamiento, valores de hemoglobina, neutrófilos absolutos, plaquetas, ALT, AST, GGT, FAL y bilirrubina total registrados inicialmente y durante el tratamiento c) información farmacoterapéutica: tratamientos concomitantes, tratamientos previos para HCC y respuesta, tratamiento actual para HCC, fecha de inicio y tiempo de tratamiento, RAM registradas y periodo de aparición.

Las variables sociodemográficas se obtuvieron a partir de las historias clínicas informatizadas de los pacientes y de los informes clínicos de cada uno de ellos remitidos al Servicio de Farmacia. Los datos analíticos se obtuvieron del módulo "Analíticas" del programa informático Gestión de Informes Clínicos® del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. La información farmacoterapéutica se recogió tanto de las historias clínicas informatizadas de los pacientes como de las hojas de registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia de los mismos. Para conocer el número de pacientes en tratamiento con SMV, SOF y DCV en el periodo del estudio se utilizó el módulo de Pacientes Ambulantes del aplicativo Farmatools®, versión 2.5.

RESULTADOS

La muestra de estudio la constituyeron 39 pacientes, 17 mujeres y 22 hombres, de edades comprendidas entre los 34 y 71 años las primeras y entre los 42 y 74 años los segundos. Las medias de edad fueron de 53,6 años y 51,0 años, respectivamente. Las principales características sociodemográficas y clínicas de los sujetos se recogen en la Tabla 5.

El grado de fibrosis hepática se estableció en todos los pacientes mediante elastografía de transición (FibroScan®). La mayoría de los pacientes presentaban estadio 4 de fibrosis (F4), con valores de FibroScan® >40kPa, seguidos de los pacientes en estadio 3 de fibrosis (F3), con valores de FibroScan® comprendidos entre 9,4-12 kPa. Los pacientes en estadio 2 de fibrosis (F2) y en estadio 1 (F1) fueron minoritarios (valores de FibroScan® comprendidos entre 7-9,4 kPa y FibroScan® <7kPa respectivamente).

Tabla 5. Pacientes en tratamiento con medicación frente al VHC. Principales características sociodemográficas y clínicas.

Variable	n (%)
Tabaco	
Fumadores	13 (33,3)
No fumadores	25 (64,2)
Exfumadores	1 (2,6)
Alcohol	
Bebedores	7 (17,8)
No bebedores	25 (64,1)
Exbebedores	7 (17,8)
Consumo de drogas	
Consumidores	0 (0)
No consumidores	30 (76,9)
Exconsumidores	9 (23,1)
Grado de fibrosis	
F0	0 (0)
F1	1 (2,6)
F2	4 (10,3)
F3	8 (20,5)
F4	26 (66,6)
Genotipo viral	
1A	6 (15,4)
1B	21 (53,8)
1A/1B	1 (2,6)
2	4 (10,3)
3	5 (12,8)
4	2 (5,1)
5	0 (0)
6	0 (0)
Tipo de paciente	
Paciente naïve	20 (51,3)
No respondedor*	15 (38,5)
Respondedor parcial**	4 (10,3)

*11 pacientes se trataron con biterapia RBV+PEG-INF, 1 con triple terapia BCV+RBV+PEG-INF, 1 con triple terapia TLV+RBV+PEG-INF y de los 2 restantes se desconoce el tratamiento)

**Los 4 pacientes se trataron con biterapia RBV+PEG-INF

En el estudio se identificaron 11 esquemas de tratamiento diferentes (Tablas 6 y 7). 24 pacientes seguían regímenes de tratamiento que incluían RBV±PEG-INF y 15 pacientes tenían tratamiento libre de ambos fármacos.

Tabla 6. Pacientes de la serie estudiada tratados con antivirales por HCC. Esquemas de tratamiento que incluyen RBV y/o PEG-INF.

Esquemas de tratamiento	Nº de pacientes
SMV 12S +RBV+PEG-INF 24S ¹	7
SMV 12S +RBV+PEG-INF 48S ²	2
SMV+RBV+PEG-INF 12S ³	1
SOF+DCV+RBV-INF 12S ⁴	1
SOF+DCV+RBV-INF 24S ⁵	1
SOF+RBV 24S ⁶	1
SOF+RBV+PEG-INF 12S ⁷	7
SOF+SMV+RBV 12S ⁸	4

¹SMV 12 semanas +RBV+PEG-INF 24 semanas
²SMV 12 semanas +RBV+PEG-INF 48 semanas
³SMV+RBV+PEG-INF 12semanas
⁴SOF+DCV+RBV 12 semanas
⁵SOF+DCV+RBV 24 semanas
⁶SOF+RBV 24 semanas
⁷SOF+RBV+PEG-INF 12 semanas
⁸SOF+SMV+RBV 12 semanas

Tabla 7. Pacientes de la serie estudiada en tratamiento con antivirales para HCC. Esquemas de tratamiento libres de RBV y PEG-INF.

Esquemas de tratamiento	Nº de pacientes
SOF+DCV 12S ¹	1
SOF+DCV 24S ²	1
SOF+SMV 12S ³	13

¹SOF+DCV 12 semanas
²SOF+DCV 24 semanas
³SOF+SMV 12 semanas

Se detectaron un total de 53 RAM. Las de mayor incidencia fueron anemia, prurito, cansancio, aumento de la bilirrubina total por encima de los niveles normales y nauseas (Tabla 8). Estas RAM aparecieron en la mayoría de los regímenes de tratamiento, sin embargo, su frecuencia variaba de unos a otros. La anemia, el prurito y el aumento de la bilirrubina total fueron mayoritarios en los pacientes que seguían tratamientos que incluían SMV, el cansancio fue más propio de esquemas que contenían SOF, y las náuseas tuvieron una incidencia similar en tratamientos con SMV y/o con SOF. En los

regímenes de tratamiento que incluían DCV el registro de RAM fue mucho menor, ya que sólo había 4 pacientes en tratamiento con esquemas que incluyesen este fármaco (Tabla 9).

Tabla 8. Pacientes de la serie estudiada en tratamiento con antivirales para HCC (n=39). Principales RAM observadas sin distinción de esquemas de tratamiento.

Reacciones	Frecuencia
Anemia	16
Prurito	13
Cansancio	11
Incremento bilirrubina total	10
Nauseas	9
Insomnio	8
Dolor muscular	7
Cefalea	6
Diarrea	5
Dolor abdominal	4
Estreñimiento	4
Ahogo	3
Epistaxis	3
Mareros	3
Sequedad ocular	3
Fiebre	2
Dolor óseo	2
Escalofríos	2
Hipotensión ortostática	2
Labilidad emocional	2
Retención urinaria	2
Sangrado bucal	2
Somnolencia	2
Otras*	31
Total	152

*Las siguientes reacciones tuvieron al menos un caso: ansiedad, apatía, aumento del volumen abdominal, aumento nocturno de la temperatura corporal, ausencia de menstruación, caída del cabello, citopenia, despistes, disnea, dolor de ovarios, dolor generalizado, erupción cutánea, exantema papuloeritematoso, fibrilación auricular, flatulencia, fotosensibilidad, frío, infección urinaria, irritación, mucositis, oscurecimiento de la orina, osteocondritis, pérdida de apetito, depresión, dolor dental, sequedad nasal, sofocos, tristeza, úlceras bucales, vértigo, vómitos.

Tabla 9. Pacientes en tratamiento con antivirales para HCC. RAM más frecuentes que aparecen con los distintos esquemas de tratamiento.

RAM	Frecuencia de aparición de la RAM	Frecuencia de aparición de la RAM con cada esquema de tratamiento	Esquemas de tratamiento con los que se han producido las RAM
Anemia	14	3	SMV 12S +RBV+PEG-INF24S, SOF+RBV+PEG-INF 12S
		2	SOF+SMV+RBV 12S
		1	SMV 12S +RBV+PEG-INF 48S, SMV+RBV+PEG-INF 12S, SOF+DCV+RBV 24S, SOF+RBV 24S, SOF+SMV 12S, SOF+DCV 24S
Prurito	13	5	SMV 12S +RBV+PEG-INF 24S
		3	SOF+SMV 12S
		2	SMV 12S +RBV+PEG-INF 48S
		1	SMV+RBV+PEG-INF 12S, SOF+DCV+RBV 12S, SOF+SMV+RBV12S SOF+SMV 12S
Cansancio	11	3	SOF+RBV+PEG-INF 12S
		2	SOF+SMV 12S
		1	SMV 12S +RBV+PEG-INF 24S, SMV 12S +RBV+PEG-INF48S, SMV+RBV+PEG-INF12S, SOF+DCV+RBV 12S, SOF+SMV+RBV 12S, SOF+RBV 24S
Aumento de la bilirrubina total	10	3	SOF+SMV 12S
		2	SOF+SMV+RBV 12S, SMV 12S +RBV+PEG-INF 48S
		1	SMV+RBV+PEG-INF 12S, SOF+DCV+RBV 24S, SOF+RBV 24S
Náuseas	9	2	SMV 12S +RBV+PEG-INF 24S, SOF+RBV+PEG-INF 12S, SOF+SMV 12S
		1	SMV+RBV+PEG-INF 12S, SOF+DCV+RBV 24S, SOF+RBV 24S

De acuerdo con los indicadores de la OMS, se consideró anemia al descenso del valor de la hemoglobina (Hb) por debajo de 12 g/dL en mujeres y de 13 g/dL en hombres. El grado de anemia se clasificó en leve (Hb=11,0-11,9 g/dL en mujeres y Hb=10,0-12,9 g/dL en hombres), moderada (Hb=8-9,9 g/dL) y grave (Hb<8 g/dL). El rango de valores normales de bilirrubina total fue 0,1-1,2 mg/dL.

La incidencia de RAM no fue la misma en todos los pacientes y algunos de ellos notificaron numerosas RAM (Tabla 10). Todos presentaron prurito y 3 de ellos insomnio. Por el contrario, 3 pacientes, en tratamiento con regímenes que incluían SOF no sufrieron ninguna RAM (Tabla 11)

Tabla 10. Pacientes en tratamiento con antivirales para HCC. Características de los pacientes que presentaron un mayor número de RAM

Edad	Sexo	Hábitos tóxicos	Genotipo viral	Grado de fibrosis hepática	Comorbilidades	Tratamientos concomitantes	Tratamiento actual para HCC	RAM registradas
50	M	Fumador, bebedor ocasional	1B	F2	Dislipemia, hipertensión arterial, hipotiroidismo	Alprazolam, levotiroxina, omeprazol, enalapril	SMV 12S +RBV+PEG-INF 48S	Anemia, caída del cabello, cansancio, dolor dental, dolor generalizado, dolor muscular, dolor óseo, estreñimiento, incremento de la bilirrubina total, infección urinaria, insomnio, mucositis, náuseas, oscurecimiento de la orina, prurito
47	H	Fumador, extoxicómano	4	F3	Síndrome de Wolf-Parkinson-White	Omeprazol, lorazepam, paroxetina	SMV 12S +RBV+PEG-INF 24S	Ahogo, ansiedad, apatía, depresión, diarrea, dolor muscular, erupción cutánea, fiebre, insomnio, labilidad emocional, náuseas, prurito, retención urinaria, vómitos
60	H	No	1B	F4	Hemocromatosis, gastropatía por hipertensión portal, hipotiroidismo	Hidroxizina, levotiroxina	SOF+SMV+PEG-INF 12S	Ahogo, anemia, disnea, dolor abdominal, epistaxis, escalofríos, estreñimiento, hipotensión ortostática, incremento de la bilirrubina total, mareos, náuseas, prurito, sangrado bucal, sequedad nasal, vértigo
45	H	No	1B	F2	Hipertensión arterial, hipotiroidismo	Hidroclorotiazida, levotiroxina	SMV 12S +RBV+PEG-INF 48S	Cansancio, diarrea, dolor muscular, epistaxis, fibrilación auricular, fiebre, hipotensión ortostática, insomnio, irritación, prurito, sangrado bucal, sequedad ocular

Tabla 1.1. Pacientes en tratamiento con antivirales para HCC. Características de los pacientes que no presentaron ninguna RAM

Edad	Sexo	Hábitos tóxicos	Genotipo viral	Grado de fibrosis hepática	Comorbilidades	Tratamientos concomitantes	Tratamiento actual para HCC	Días en tratamiento
50	H	Exbebedor	3	F4	Diabetes mellitus tipo II, cirrosis hepática, encefalopatía hepática	Metformina, espironolactona, furosemida, sulfato ferroso, rifaximina, lactulosa	SOF+DCV 12S	69
52	H	Fumador, extoxicómano	1A	F4	VIH	Efavirenz, tenofovir, fluconazol	SOF+RBV+PEG-INF 12S	62
52	M	Fumador, bebedor, exdrogadicto	3	F4	Espondilodiscitis, queratitis herpética, VIH	Efavirenz, tenofovir, gemfibrozilo	SOF+RBV+PEG-INF 12S	48

RAM registradas con los esquemas de tratamiento SMV+RBV+PEG-INF (Tabla 12).

En tratamiento con SMV 12S+RBV+PEG-INF 24S había 7 pacientes.

4 sujetos sufrieron anemia. Uno de ellos inició el tratamiento con niveles de Hb de 15,8 g/dL. Al finalizar el primer mes de tratamiento la Hb se había reducido a 10 g/dL, por lo que se reajustó la dosis de RBV. Al final del segundo y tercer mes, los niveles de Hb fueron 12,0 g/dL y 12,2 g/dL respectivamente. Otro paciente inició el tratamiento con niveles de Hb de 15 g/dL. Transcurridas 4 semanas de tratamiento, la Hb se había reducido a 11,8 g/dL, tras 8 semanas el valor de Hb fue de 11,3 g/dL y a las 12 semanas de tratamiento de 11,4 g/dL. Este paciente padeció citopenia asociada al uso de RBV, por lo que fue necesario reducir la dosis de este fármaco. Un tercer paciente inició el tratamiento con un nivel de Hb de 16,1 g/dL. Al finalizar el primer mes de tratamiento la Hb se había reducido a 10,5 g/dL, por lo que se reajustó la dosis de RBV, incrementándose la Hb al final del segundo mes, siendo su valor 13,0 g/dL. El último paciente inició tratamiento con un nivel de Hb de 14,5 g/dL y su valor descendió hasta 11,8 g/dL tras 12 semanas de tratamiento, sin ser necesario ajustar la dosis de RBV.

El valor de la bilirrubina total estuvo dentro de los límites normales en todos los pacientes.

3 pacientes sufrieron dolor muscular, generalizado en todos los casos. La reacción de foto sensibilidad que se registró con este tratamiento tuvo lugar en la cara y ocurrió el primer mes de tratamiento; mientras que la erupción cutánea se produjo en los codos y apareció en el segundo mes de tratamiento. 2 pacientes tuvieron prurito, en uno de ellos se localizó en las orejas y apareció en el primer mes de tratamiento y en el otro fue generalizado y ocurrió transcurridas 8 semanas desde el inicio del tratamiento. El cansancio apareció fundamentalmente en las manos, pasados dos meses de tratamiento. El único paciente que tuvo insomnio con esta combinación, además padecía somnolencia diurna, que podía deberse

tanto al tratamiento para la HCC como a alteraciones del ritmo circadiano. Los vómitos que tuvo un paciente aparecieron sólo durante el primer mes.

Con SMV 12S+ RBV+PEG-INF 48S se trataron 2 pacientes.

Ambos experimentaron un incremento de la bilirrubina total. Uno de ellos inició el tratamiento con una bilirrubina total de 8 mg/dL, al final del primer mes aumentó a 4,4 mg/dL y al final del tercer mes era de 3,6 mg/dL (no hay datos del final del segundo mes). El otro paciente inició tratamiento con una bilirrubina total de 0.7 mg/dL, aumentó a 1,4 mg/dL tras 4 semanas de tratamiento, tras 8 semanas de tratamiento el nivel aumentó a 2,2 mg/dL; descendiendo tras 12 semanas a 1,1 mg/dL. El nivel de Hb de uno de ellos se redujo conforme avanzó el tratamiento: 14,3 g/dL al inicio del tratamiento, 14,0 g/dL y 10,0 g/dL al finalizar el primer y segundo mes de tratamiento respectivamente, y al final del tercer mes y tras reajustar la dosis de RBV el nivel de Hb aumentó a 10,9 g/dL.

El insomnio que tuvo un paciente se fue agravando conforme avanzó el tratamiento. El dolor en la rodilla que experimentó otro sujeto fue intenso; ante este evento el paciente acudió al médico, que lo clasificó como posible osteocondritis. El prurito fue generalizado en uno de los pacientes mientras que en otro se localizó en gemelos y orejas y en ambos casos mejoró con crema hidratante.

El único sujeto en tratamiento con SMV+RBV+PEG-INF durante 12 semanas sufrió cansancio generalizado y diarrea durante todo el tratamiento. Además, padeció dolor muscular que se localizaba en la zona lumbar izquierda. Las hemorragias nasales ocurrieron de manera espontánea y eran poco abundantes (en "hilillos"). Tras la administración de la primera y segunda dosis de PEG-INF el paciente tuvo fiebre, pero esto sólo ocurrió en estas dos ocasiones. Respecto al insomnio, al paciente le costaba conciliar el sueño y además se despertaba durante la noche varias veces. El prurito, apareció en las manos y en los brazos y no se descartó que se debiera a una reacción de fotosensibilidad.

Tabla 12. Pacientes en tratamiento con antivirales para HCC. RAM relacionadas con los esquemas de tratamiento que incluyen SMV+RBV±PEG-INF.

Tratamiento	RAM registrada	Nº pacientes en los que se registra cada RAM
SMV 12S + RBV+ PEG-INF 24S	Ahogo, ansiedad, apatía, cansancio, citopenia, depresión, dolor muscular, erupción cutánea, aumento de la temperatura corporal, fotosensibilidad, labilidad emocional, retención urinaria, somnolencia, úlceras bucales, vómitos	1
	Diarrea, insomnio, náuseas	2
	Dolor muscular, prurito	3
SMV 12S + RBV+ PEG-INF 48S	Anemia, caída de cabello, cansancio, diarrea, dolor dental, dolor generalizado, dolor óseo, dolor muscular, estreñimiento, insomnio, mucositis, náuseas, oscurecimiento de orina, posible osteocondritis	1
	Aumento de la bilirrubina total, prurito	2
SMV+RBV+PEG-INF 12S	Cansancio, diarrea, dolor muscular, epistaxis, fiebre, flatulencia, hipotensión ortostática, insomnio, irritación, prurito, sangrado bucal, sequedad ocular	1

RAM registradas con los esquemas de tratamiento SOF+RBV±PEG-INF (Tabla 13).

De los 7 pacientes tratados con SOF+RBV+PEG-INF 12S, se produjo un descenso de los niveles de Hb en 3 casos. Un paciente inició el tratamiento con 12,3 g/dL de Hb, transcurrido el primer mes descendió 11,8 g/dL, cifra que se mantuvo al finalizar el segundo mes de tratamiento. No se disponen datos del tercer mes. En este caso no se redujo la dosis de RBV. Otro paciente inició el tratamiento con 11,4 g/dL de Hb, transcurrido el primer mes los niveles descendieron a 10,5 g/dL, por lo que se redujo la dosis de RBV, y finalizada la semana 8 de tratamiento la Hb había aumentado a 12,4 g/dL. No se disponen datos del tercer mes. El último paciente presentó al inicio del tratamiento una Hb de 14,7 g/dL, 4 semanas después el nivel de Hb se redujo a 10,6 g/dL, valor que se mantuvo durante el segundo mes a pesar de reducir la dosis de RBV. No se disponen de datos del tercer mes.

Sólo hubo 1 paciente que se trató con SOF+RBV. Este paciente experimentó un aumento de la bilirrubina total: al inicio del tratamiento era de 1,27 mg/dL, tras el primer mes de tratamiento su valor fue de 3,43 mg/dL y se incrementó el segundo mes, alcanzando un nivel de 4,1 mg/dL. La Hb por el contrario fue descendiendo, inició con niveles normales, se redujo tras 4

semanas de tratamiento, pero continuando en la normalidad (Hb de 12,8 mg/dL) y al finalizar el segundo mes de tratamiento el paciente presentó anemia (Hb de 10,3 mg/dL), por lo que se redujo la dosis de RBV. El sujeto se notaba muy cansado.

Tabla 13. Pacientes en tratamiento con antivirales para HCC. RAM relacionadas con los esquemas de tratamiento que incluyen SOF+RBV±PEG-INF.

Tratamiento	RAM registrada	Nº pacientes en los que se registra cada RAM
SOF+RBV+PEG-INF 12S	Sin RAM	2
	Ausencia de menstruación, diarrea, escalofríos, fiebre, náuseas, pérdida de apetito	1
	Cansancio, cefalea	2
	Anemia	3
SOF+RBV 24S	Aumento de la bilirrubina total, anemia, cansancio, dolor de ovarios, estreñimiento, fibrilación auricular, náuseas.	1

RAM registradas con los esquemas de tratamiento DCV/SMV+SOF+RBV (Tabla 14).

El único paciente tratado con SOF+DCV+RBV 12S en el primer mes de tratamiento tuvo un exantema papuloeritematoso que requirió asistencia médica (el paciente acudió a urgencias y se pautó dexclorfeniramina vía intramuscular).

El paciente tratado con SOF+DCV+RBV 24S experimentó un incremento de bilirrubina total. Al inicio del tratamiento el nivel sérico de bilirrubina total fue de 1,4 mg/dL; al finalizar el primer mes de tratamiento fue de 2,8 mg/dL y de 2,6 mg/dL tras 8 semanas de tratamiento. No disponen de más datos de este paciente. Respecto los niveles de Hb, al inicio del tratamiento la Hb sérica era de 15,3 g/dL, y fue descendiendo con el avance del tratamiento: Hb de 10 g/dL 4 semanas después de iniciarlo, por lo que se redujo la dosis de RBV. Al final del segundo mes la Hb fue de 11,4 g/dL.

En el régimen de tratamiento SOF+SMV+RBV 12S se detectaron varias RAM.

En 2 de los 4 pacientes que recibían este tratamiento se produjo un incremento de la bilirrubina total. Uno de ellos al inicio del tratamiento tenía un nivel de bilirrubina total de 1,3 mg/dL y al finalizar el primer mes de tratamiento había aumentado a 3 mg/dL; a partir de ahí descendió a 2,7 mg/dL trascurrido el segundo mes y a 2,5 mg/dL al finalizar el tercero. Este paciente también tuvo anemia. El otro paciente comenzó el tratamiento con una bilirrubina total de 3,3 mg/dL, valor que se redujo tras finalizar el primer mes de tratamiento (bilirrubina total de 1,4 mg/dL), pero que volvió a incrementarse una vez completado el segundo mes (bilirrubina total de 3,6 mg/dL). No existen más valores disponibles de este paciente.

Los niveles de Hb se redujeron en 2 pacientes. En uno de ellos, que también había experimentado un incremento de la bilirrubina total, la evolución fue la siguiente: al inicio del tratamiento la Hb era de 14,8 g/dL y este nivel se redujo a 10,8 g/dL tras el primer mes (no se disponen de más datos). El segundo paciente inició el tratamiento con 12,9 g/dL de Hb, transcurrido el primer mes los niveles descendieron a 10,1 g/dL, y el descenso continuó durante el segundo mes de tratamiento (Hb de 9,3 g/dL); la Hb aumentó a 10,3 g/dL al finalizar el tercer mes de tratamiento. En ambos casos se redujo la dosis de RBV.

La cefalea que refirió un paciente ocurrió durante 3 días, en un periodo de tiempo en que estuvo ingresado en el hospital. Otro paciente notificó mareos al levantarse, lo que su médico clasificó como una posible hipotensión ortostática. Dos pacientes refieren picor ocasional generalizado que se alivia con hidroxizina.

Tabla 14. Pacientes en tratamiento con antivirales para HCC. RAM relacionadas con los esquemas de tratamiento que incluyen DCV/SMV+SOF+RBV.

Tratamiento	RAM registrada	Nº pacientes en los que se registra cada RAM
SOF+DCV+RBV 12S	Cansancio generalizado, prurito, exantema papuloeritematoso	1
SOF+DCV+RBV 24S	Anemia, aumento de la bilirrubina total, despistes	1
SOF+SMV+RBV 12S	Cansancio, cefalea, disnea, dolor abdominal, epistaxis, escalofríos, estreñimiento, hipotensión ortostática, insomnio, mareos, náuseas, prurito, sangrado bucal, sequedad nasal, sofocos, vértigo	1
	Aumento de la bilirrubina total, dolor abdominal	2
	Anemia	3

RAM registradas con los esquemas de tratamiento libres de RBV y de PEG-INF (Tabla 15).

El paciente tratado con SOF+DCV 12S no tuvo ningún efecto adverso. Éste sujeto tenía anemia ferropénica y al inicio del tratamiento tenía un valor de Hb de 9,8 g/dL, que ascendió a 11,6 g/dL tras comenzar a tomar sulfato ferroso. Otro de los pacientes que recibieron SOF+DCV 24S sufrió anemia leve. Inicio el tratamiento con una Hb de 13,1 g/dL, que se redujo a 11,7 g/dL tras el primer mes de tratamiento y que volvió a ascender tras el segundo mes (el nivel de Hb sérica fue 11,9 g/dL).

13 de los 39 pacientes del estudio estaban en tratamiento con SMV+SOF durante 12 semanas, por lo que las reacciones asociadas a este esquema de tratamiento son variadas.

4 sujetos experimentaron un incremento de la bilirrubina total. Uno de ellos inició el tratamiento con niveles de bilirrubina total de 1,3 mg/dL y transcurrido el primer mes de tratamiento el valor ascendió a 1,9 mg/dL. No hay datos posteriores a esta analítica. Otro paciente inició tratamiento con un nivel de bilirrubina total de 2,8 mg/dL y su evolución fue la siguiente: 2,5 mg/dL de bilirrubina total tras el primer mes de tratamiento y 2,1 mg/dL tras el segundo mes. No hay datos posteriores. El tercer paciente inició el tratamiento con 3,5 mg/dL de bilirrubina total y se incrementó tras

el primer mes de tratamiento a 3,6 mg/dL. No hay datos posteriores. Un último paciente inició el tratamiento con 1,2 mg/dL de bilirrubina total y su evolución fue la siguiente: 1,5 mg/dL tras el primer mes de tratamiento y 1,3 mg/dL tras el segundo. No hay datos posteriores.

El dolor óseo que experimentó un paciente se produjo en el hueso frontal de la cara, apareció durante el primer mes de tratamiento desaparecía con paracetamol.

1 paciente sufrió un incremento notable del volumen abdominal; apenas orinaba a pesar de beber agua y esto le impedía comer.

2 pacientes tuvieron insomnio; uno de ellos especificó que le costaba conciliar el sueño, pero que el resto de la noche dormía bien y sin despertares (7-8 horas).

3 pacientes registraron prurito. En 2 de ellos fue local (en manos e ingles uno de ellos y en piernas el otro), mientras que en el tercero el prurito fue generalizado.

La sequedad ocular que refirieron 2 pacientes mejoraba con la administración de lágrimas artificiales y el uso de protección solar en los párpados. Esta RAM apareció en el primer y en el segundo mes de tratamiento.

Tabla 15. Pacientes en tratamiento con antivirales para HCC. RAM relacionadas con los esquemas de tratamiento libres de RBV y PEG-INF

Tratamiento	RAM registrada	Nº pacientes en los que se registra cada RAM
SOF+DCV 12S	Sin RAM	1
SOF+DCV 24S	Anemia leve	1
SOF+SMV 12S	Ahogo, opresión torácica, anemia, aumento del volumen abdominal, cansancio, dolor muscular generalizado, dolor óseo, epistaxis leve, estreñimiento, frío, labilidad emocional, retención urinaria	1
	Dolor abdominal, insomnio, náuseas, sequedad ocular	2
	Cefalea, prurito	3
	Aumento de la bilirrubina total	4

DISCUSIÓN

Este estudio pretende conocer la seguridad de los nuevos antivirales SMV, SOF y DCV. Para ello se ha estudiado a un grupo de 39 pacientes con HCC y se han recogido, no solo las RAM, sino también todas aquellas características sociodemográficas, clínicas y farmacoterapéuticas que puedan influir en la aparición de esas reacciones.

De los 39 pacientes incluidos en el estudio, sólo 3 no desarrollaron ninguna RAM (Tabla 11); estos sujetos estaban siendo tratados con esquemas que incluían SOF. No se han identificado RAM específicas de SOF cuando se asocia a RBV±PEG-INF, y las RAM que han ocurrido en este contexto se asocian a estos últimos.^{26,27} Las RAM relacionadas con esquemas de tratamiento que incluyen SOF y DCV son cefalea, cansancio y náuseas (Tablas 9, 13 y 14).^{28,29} Por otro lado, los 3 pacientes que no presentaron

ninguna RAM tenían en común tener o haber tenido hábitos tóxicos, un grado de fibrosis hepática avanzado (F4) y padecer patologías y/o estar en tratamiento con fármacos que alteran la capacidad cognitiva (Tabla 11). Considerando todo esto, no es posible establecer si la ausencia de RAM en estos 3 casos es real o si los sujetos no han sido conscientes de ellas (debido también a la subjetividad de las RAM descritas en otros estudios con estos fármacos) y no las han comunicado.

Las características de los pacientes en los que se registró un mayor número de RAM eran muy diferentes (Tabla 10) y lo único que tenían en común era la existencia de comorbilidades de cierta gravedad y la presencia de SMV en los esquemas de tratamiento para la HCC. 2 de las RAM más graves se registraron en este grupo de pacientes: hipotensión ortostática y fibrilación auricular. La hipotensión ortostática apareció en 2 pacientes, cuyos esquemas de tratamiento eran SMV+RBV+PEG-INF durante 12 semanas y SOF+RBV durante 24 semanas (Tablas 12 y 13). Esta RAM no se ha descrito previamente para ninguno de estos fármacos. Sin embargo, no se dispone de ningún parámetro registrado que refleje estos descensos de tensiones, sólo de la valoración subjetiva de los síntomas de los pacientes, que en ambos casos referían mareos al levantarse. No es posible con estos datos establecer que una de las RAM de SMV sea hipotensión ortostática. La fibrilación auricular se produjo en un paciente que tenía como patología de base hipertensión arterial y que estaba en tratamiento con SMV+RBV+PEG-INF (Tabla 12). Esta RAM no está registrada para ninguno de estos fármacos, y tampoco se asocia a la medicación concomitante del paciente. Tras este suceso, se continuó el tratamiento para la HCC y el evento no volvió a producirse, por este motivo se consideró un debut de fibrilación auricular. No es posible establecer una relación entre SMV y la aparición de fibrilación auricular.

Otra de las reacciones graves, que ya no aparece en el grupo de pacientes con mayor número de RAM, fue exantema papuloeritematoso. Se ha relacionado la aparición de erupciones cutáneas con el esquema de tratamiento SOF+RBV+PEG-INF; sin embargo el exantema papuloeritematoso no se ha asociado hasta ahora con ninguno de los

nuevos antivirales de acción directa, ni con RBV ni con PEG-INF. Podríamos encontrarnos ante una nueva RAM no descrita para cualquiera de estos 3 fármacos.

Las RAM más frecuentes registradas en este estudio asociadas a los nuevos fármacos antivirales de acción directa para el tratamiento de la HCC fueron: anemia, prurito, cansancio, incremento de la bilirrubina total, náuseas, insomnio, dolor muscular, cefalea y diarrea (Tabla 9). Todas ellas han sido descritas previamente para los distintos fármacos.^{16, 17, 19, 24, 26, 28,30,31} Dentro de este grupo, se encuentran las RAM comunes a todos los fármacos incluidos en los distintos esquemas de tratamiento: náuseas, insomnio, dolor muscular, diarrea y cefalea.^{17,19,25,27,30,32,34}

La anemia registrada en el estudio fue en la mayoría de los casos de carácter leve. Se produjo en los esquemas de tratamiento que incluían cualquier fármaco antiviral de acción directa. Esta RAM concuerda con el perfil de seguridad previsto para los regímenes de tratamiento que incluyen RBV±PEG-INF. Sólo se registró anemia leve en un esquema libre de RBV±PEG-INF: SOF+DCV durante 24 semanas. Hasta el momento, la aparición de anemia con DCV sólo se había notificado en aquellos pacientes en tratamiento con este fármaco en combinación con RBV y PEG-INF,³² por lo que podríamos encontrarnos ante una nueva RAM asociada a DCV. Uno de los pacientes en tratamiento con SOF+SMV 12 semanas tuvo anemia desde el inicio del tratamiento y mejoró según avanzaba el tratamiento, por lo que en este caso no se asocia ninguno de estos fármacos con su aparición; no obstante, es importante señalar que este paciente tomaba suplementos de hierro.

El prurito registrado en 13 pacientes (Tabla 9) se asocia a RBV y PEG-INF,^{16,17} y la adición de SMV a este esquema de tratamiento se traduce en un incremento de esta RAM (Tablas 12 y 14).¹⁹ Esto concuerda con los datos recogidos en el estudio, pues 12 de los 13 pacientes que experimentaron prurito tenían esquemas de tratamiento que incluían SMV. El paciente restante estaba en tratamiento con SOF+DCV+RBV durante 12 semanas. Habitualmente se ha asociado prurito con DCV en aquellos

esquemas de tratamiento que incluyen RBV; además esta RAM es frecuente en los tratamientos que incorporan SOF, por lo que en este caso puede deberse a cualquiera de los tres fármacos (Tablas 15 y 16)^{16,25,27}.

El incremento leve-moderado de la bilirrubina total se asocia a SOF, SMV, PEG-INF y RBV.^{17,19,24,26,30,33} Esto se refleja en el estudio ya que aparece en aquellos pacientes que tienen cualquiera de estos fármacos (Tabla 9). En este estudio no es posible establecer si DCV es también responsable del incremento de la bilirrubina total (este fármaco no se ha relacionado de momento con esta RAM), puesto que está asociado a esquemas de tratamiento que incorporan RBV y SOF y ambos producen esta RAM.

Epistaxis y retención urinaria son 2 RAM que no se han descrito previamente (Tablas 12, 14 y 15). Ambas se produjeron en pacientes con esquemas de tratamiento que incluían SMV, por lo que puede tratarse de dos nuevas RAM de este fármaco. Lo mismo ocurre con el dolor óseo, que en un caso concreto se produce en el hueso frontal de la cara (Tablas 12 y 15). Por otro lado, SOF y DCV se asocian a artralgias, no así SMV.^{24,26,28} Sin embargo, en nuestro estudio 1 paciente en tratamiento con SMV+RBV+PEG-INF refirió dolor intenso en la rodilla derecha, clasificado como posible osteocondritis (Tabla 12). Considerando todo esto, se podría asociar SMV con la aparición de alteraciones a nivel óseo.

Está descrito que PEG-INF en combinación con RBV puede tener efectos perjudiciales sobre los dientes y la mucosa bucal, así como que SOF se asocia a sequedad bucal. En este estudio, 2 pacientes refirieron sangrado bucal y 1 úlceras bucales (Tabla 8); ambas pueden deberse a la propia sequedad bucal y no ser una RAM producida por el fármaco. Los tres estaban en tratamiento con SMV y concomitantemente con PEG-INF+RBV o SOF, por lo que la RAM podría estar asociada a cualquiera de ellos.

Ninguno de los fármacos incluidos en los esquemas de tratamiento de la HCC de los pacientes del estudio se asocia a retención urinaria; sin embargo esta RAM apareció en 2 pacientes, ambos en tratamiento con SMV (Tablas 13 y 16), por lo que podría relacionarse con el uso de este fármaco (no es

imputable a ninguno de los tratamientos concomitantes de los pacientes). Tampoco se ha registrado previamente oscurecimiento de la orina en pacientes tratados con cualquiera de los fármacos de los esquemas de tratamiento del estudio. Esta RAM apareció en 1 paciente en tratamiento con SMV+RBV+PEG-INF durante 48 semanas (Tabla 12). El sujeto en el que apareció esta RAM también desarrolló una infección urinaria, que puede asociarse a la RBV.

Algunas de las RAM descritas anteriormente son de tipo anticolinérgico: retención urinaria, sequedad de mucosas (ocular, nasal y bucal) y estreñimiento. Aparecen en tratamientos que incluyen SMV o SOF por separado y también en esquemas en los que se utilizan concomitantemente. En este último caso la mayoría de RAM que se producen son de tipo parasimpaticolítico, lo que sugiere que ambos fármacos podrían tener ligera actividad anticolinérgica, que se potenciaría al utilizarlos conjuntamente.

El resto de RAM no mencionadas en este apartado, pero que se registraron en el estudio (Tabla 8), habían sido previamente descritas para los distintos fármacos.^{16,17,19,24,26,28,29,30,31,32}

Las limitaciones principales de este estudio son su carácter retrospectivo y su bajo tamaño muestral, no siendo esto último muy útil para recoger datos de RAM raras o poco frecuentes de los nuevos fármacos antivirales de acción directa para el tratamiento de la HCC, ni para detectar aquellas RAM que se produzcan pasado un tiempo tras suspender el fármaco. Otra limitación del estudio es la recogida de la información; las historias clínicas de los pacientes no tienen fiabilidad suficiente en lo que se refiere a la recogida de datos referentes a la medicación. Además, gran parte de las RAM recogidas fueron notificadas por los pacientes en la consulta del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario y en muy pocos casos corroboradas por un médico. Por otro lado, debido al carácter subjetivo de muchas de las RAM, algunas de ellas podrían haber sido infravaloradas por los pacientes, quedando éstas sin documentar. Finalmente, la población del estudio es reducida (39 pacientes) y la mayoría no habían acabado el tratamiento en el momento de la recogida de datos (sólo lo habían

finalizado 6 pacientes), por lo que las RAM acontecidas después de este momento no se han registrado.

A pesar de las limitaciones del estudio, es posible afirmar que los nuevos fármacos antivirales de acción directa para el tratamiento de la HCC, SMV, SOF y DCV, son fármacos más seguros que los anteriores antivirales. Las RAM más frecuentes y graves se asocian a su uso concomitante con otros medicamentos antivirales (RBV y PEG-INF).

CONCLUSIONES

1. SMV, SOF y DCV son fármacos más seguros que los antivirales anteriores utilizados para tratar la HCC.
2. Se han registrado 53 RAM diferentes, la mayoría de carácter leve.
3. Las RAM más frecuentes y graves que se producen con los esquemas de tratamiento que incluyen los nuevos fármacos antivirales de acción directa se deben fundamentalmente a la RBV y al PEG-INF.
4. El uso concomitante de SMV y SOF potencia la aparición de RAM de tipo anticolinérgico.
5. No es posible establecer un perfil sociodemográfico, clínico, o farmacoterapéutico de los pacientes que justifique la aparición o la ausencia de las distintas RAM.
6. La consignación primero y la revisión detallada y sistemática posterior de las historias clínicas es un procedimiento útil para conocer los perfiles de seguridad de nuevos medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. **2014**. 13-14.
2. Gower E. *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. **2014**. 61, 45-57.
3. Bruggmann P. *et al.* Historical epidemiology of hepatitis C virus (VHC) in selected countries. *J Viral Hepatitis*. **2014**. 21 (Supl.1), 5-33.
4. Diago Madrid, M.; Planas Vilà, R. Manual de hepatitis C. Aspectos biológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª ed. Madrid: editorial Medica Panamericana. **2004**. 29-30.
5. Rodríguez de Santiago, E.; Martínez González, J.; Gea Rodríguez, F.; Albillos Martínez, A. Actualización en el tratamiento de la hepatitis C. *Medicine*. **2014**. 11(69), 4103-4111.
6. Hepatitis C Virus (HCV) 3-D Model With Cut-Away. Physicians' Research Network. [Sede Web]*. Nueva York. Acceso en Mayo **2015**. Disponible en: http://www.prn.org/index.php/provider_resources/prn_art/hepatitis_c_virus_hcv_3_d_model_with_cut_away
7. Braunwald, E.; Fauci, A.S.; Kasper, D.L.; Hauser, S.L.; Longo, D.L.; Jameson, J.L. Hepatitis viral aguda. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. II. 15ª ed. Madrid: editorial McGraw-Hill-Interamericana de España. **2002**. 2041-2045.
8. Sanjiv, C.; Pockros, P.J. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. UpToDate [Sede Web]*. Filadelfia. Acceso en Mayo **2015**. Última actualización Marzo **2015**. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>
9. Smith, D.B.; Bukh, H.; Kuiken, C.; Muerhoff, A.S.; Rice, C.M.; Stapleton, J.T.; Simmonds, P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. **2014**. 59, 318-327.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. **2015**

11. Shaheen, M.A.; Idrees, M. Evidence-based consensus on the diagnosis, prevention and management of hepatitis C virus disease. *World J Hepatol.* **2015.** 7(3), 616-627.
12. Van de Laar, T.J.; Matthews, G.V.; Prins, M.; Danta, M. Acute hepatitis C in HIV infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS.* **2010.** 24, 1799-1812.
13. Fernández Rodríguez, C.M., Gutiérrez García, M.L. Impacto del tratamiento antiviral en la historia natural del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol.* **2014.** 37(10), 583-592.
14. Seef, L.B. The history of the "natural history" of hepatitis C (1968-2009). *Liver Int.* **2009.** 29, 89-99.
15. Chopra, S.; Muir, A.J. Treatment regimens for chronic hepatitis C virus genotype 1. UpToDate. [Sede Web]*. Filadelfia. Acceso en Marzo de **2015.** Última actualización Enero **2015.** Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-chronic-hepatitis-c-virus-genotype-1>
16. Pegasys® 135 mcg solución inyectable. Ficha Técnica. Actualización 2015. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015.** Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf
17. Copegus® 200 mg. Ficha Técnica. Actualización 2015. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015.** Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65096/FT_65096.pdf
18. Thompson, R. Emerging therapeutic options for the management of hepatitis C infection. **2014.** 20(23), 7079-7088.
19. Kholi, A.; Shaffer, A.; Sherman, A.; Kottlilil, S. Treatment of Hepatitis C. A Systematic Review. *JAMA.* **2014.** 312(6), 631-640.
20. Estrategia terapéutica de priorización para el uso de antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C en el ámbito del Sistema Nacional de Salud. Documento acordado por la

Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Abril **2015**.

21. Victrelis® 800 mg. Ficha Técnica. Julio 2011. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015**. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
22. Gaetano, J.N. Treatments for hepatitis C: focus on simeprevir and sofosbuvir. *Drug Health Patient Saf.* **2014**. 6, 37-45.
23. Incivo® 325 mg. Ficha Técnica. Septiembre 2011. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015**. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
24. Olysio® 150 mg cápsulas duras. Ficha Técnica. Mayo 2014. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015**. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
25. Informe de posicionamiento terapéutico de Simeprevir (Olysio®). Noviembre 2014. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015**. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>
26. Sovaldi® 400 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Enero 2014. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015**. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf

27. Informe de posicionamiento terapéutico de Sofosbuvir (Sovaldi®). Noviembre 2014. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015**. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf>
28. Daklinza® 60 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha Técnica. Agosto 2014. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015**. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf
29. Informe de posicionamiento terapéutico de Daclatasvir (Daklinza®). Febrero 2015. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Sede Web]*. Acceso Mayo **2015**. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daclatasvir-daklinza.pdf>
30. Kumar, S.; Jacobson, I.M. Antiviral therapy with nucleotide polymerase inhibitors for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* **2014.** 61, 91-97.
31. Forns, S. *et al.* Simeprevir With Peginterferon and Ribavirin Leads to High Rates of SVR in Patients With HCV Genotype 1 Who Relapsed After Previous Therapy: A Phase 3 Trial. *Gastroenterology.* **2014.** 146. 1669-1679.
32. Alexopoulou, A.; Karayiannis, P. Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Ann Gastroenterol.* **2015.** 28, 55-65.
33. Manns, M.P. *et al.* Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: pooled safety analysis from Phase IIb and III studies. *J Viral Hepat.* **2015.** 22, 366-375.
34. Bunchorntavakul, C.; Reddy, K.R. Review article: the efficacy and safety of daclatasvir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* **2015.** 1-15.