

## EL VALOR DE LA SIMPLICIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

### Importancia de la adherencia al tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa

Emilio Monte-Boquet<sup>a,\*</sup>, Ramón Morillo Verdugo<sup>b</sup>, Herminia Navarro<sup>c</sup>, Joan Carles Quer<sup>d</sup> y Pere Ventayol<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España

<sup>c</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>d</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España

<sup>e</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

#### PALABRAS CLAVE

Adherencia  
Hepatitis C  
Antivirales de acción directa

#### KEYWORDS

Adherence  
Hepatitis c  
Direct-acting antiviral agents

**Resumen** Con la aparición de los antivirales de acción directa (AAD) y la implantación del Plan Estratégico Nacional, el espectro de pacientes con criterios de tratamiento se ha ampliado hasta abarcar la totalidad de estos. Ha habido una evolución en el perfil del paciente, que en su mayoría actualmente son pacientes no tratados previamente, con una menor conciencia de la enfermedad, polimedicados, y en muchos casos se trata de pacientes en terapia sustitutiva de opiáceos, usuarios activos de drogas o con comorbilidad psiquiátrica. Se hace una revisión de los factores más importantes que determinan el grado de adherencia, entre los que cabe destacar la complejidad farmacoterapéutica, los efectos adversos de los AAD, los factores demográficos (edad, etnia, sexo, nivel educacional, estado civil) y los psicosociales (creencias, motivación sobre la terapia y actitud negativa sobre esta), así como la relación médico-paciente, el conocimiento/conciencia de la enfermedad y, finalmente, las comorbilidades y el abuso de drogas u otras sustancias como el alcohol.

Información sobre el suplemento: este artículo forma parte del suplemento titulado “El valor de la simplicidad en el tratamiento de la hepatitis C”, que ha sido patrocinado por Gilead.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### Importance of adherence to treatment with direct-acting antivirals in hepatitis C

**Abstract** The introduction of direct-acting antivirals (DAA) and the implementation of the National Strategic Plan has extended the spectrum of patients suitable for treatment to include practically all affected individuals. There has been a change in patient profile. Most patients are previously untreated, with lesser awareness of the disease, and taking polymedication, and are often under treatment with opioid replacement therapy, are

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monte\_emi@gva.es (E. Monte Boquet).



active drug users or have psychiatric comorbidities. This article reviews the most important factors determining the degree of treatment adherence, in particular, drug therapy complexity, the adverse effects of DAA, demographic factors (age, ethnic group, sex, educational level, marital status) and psychosocial factors (beliefs, motivation to take therapy and negative attitude to therapy), as well as the doctor-patient relationship, knowledge/awareness of the disease, and finally comorbidities and drug abuse or abuse of other substances such as alcohol.

Supplement information: This article is part of a supplement entitled “The value of simplicity in hepatitis C treatment”, which is sponsored by Gilead.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La introducción de los antivirales de acción directa (AAD) ha revolucionado el tratamiento de la hepatitis C, con tasas de eficacia superiores al 90%, muy buena tolerabilidad y que acortan el tratamiento con respecto a los regímenes basados en interferón (IFN)<sup>1-6</sup>. Esto ha permitido ampliar el tratamiento a todos los pacientes. Inicialmente, solo se trataba a los pacientes con una enfermedad hepática más avanzada. Sin embargo, actualmente la mayoría de los que inician la terapia no han recibido ningún tratamiento previo, cursan con poca fibrosis y tienen menor conciencia de la enfermedad. En muchos casos son pacientes con una elevada comorbilidad y una elevada carga posológica diaria, en los que será importante tener en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas. Con las estrategias actuales, el aumento de los pacientes usuarios de drogas o con comorbilidad psiquiátrica que reciben tratamiento es significativo<sup>7,8</sup>.

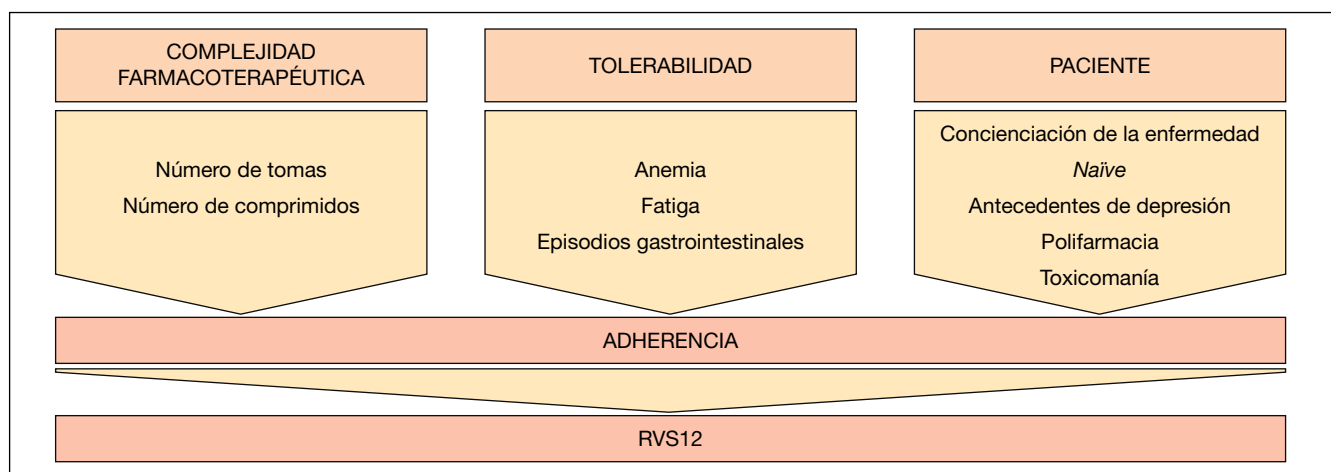
Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos a menudo se seleccionan por su alta adherencia y comorbilidades limitadas. Por este motivo, es importante tener en cuenta que las tasas de adherencia en la práctica clínica pueden ser inferiores a las observadas en las condiciones controladas del ensayo clínico. En consecuencia, es crucial reforzar el mensaje dirigido al paciente sobre la importancia de la adherencia al tratamiento<sup>9</sup>.

La eficacia de los AAD pangenotípicos queda reflejada en

el estudio de D'Ambrosio et al<sup>10</sup>, que en un estudio observacional retrospectivo que utilizaba la combinación glecaprevir/pibrentasvir en 723 pacientes con hepatitis C, demostraron una eficacia del 94%. En otro estudio de práctica clínica real de Mangia et al.<sup>11</sup>, la combinación sofosbuvir/velpatasvir demostró una eficacia del 99% en 1.339 pacientes.

Respecto al cumplimiento del tratamiento, deben diferenciarse 2 conceptos. Uno sería el de adherencia, que se define como el número total de días de toma de la medicación de acuerdo con las pautas del prescriptor durante el período de seguimiento. Por otro lado, estaría el concepto de persistencia, que se define como el número de días de utilización continua de la medicación durante un período concreto<sup>12,13</sup>. Es habitual que en los estudios clínicos en poblaciones con hepatitis C se aborden los datos de adherencia y no los de persistencia del tratamiento.

La adherencia supone un problema extremadamente complejo, debido a que se ve influida por un número muy elevado de factores, muchos de los cuales pueden estar presentes al mismo tiempo. Entre los factores que podrían influir en la adherencia se pueden destacar los asociados al tratamiento con AAD, tales como la complejidad farmacoterapéutica o los efectos adversos (EA), así como los factores relacionados con el propio paciente, como la presencia de comorbilidades, haber recibido o no tratamiento previo para la hepatitis C, el consumo de drogas y alcohol o los factores demográficos y psicosociales<sup>14-17</sup> (fig. 1).



**Figura 1** Factores que influyen de forma significativa en la adherencia a antivirales de acción directa (AAD). RVS: respuesta viral sostenida.



## Factores del tratamiento que afectan a la adherencia en la hepatitis C

### Complejidad farmacoterapéutica

El índice de complejidad se calcula teniendo en cuenta factores como el número de comprimidos al día, la posología o la forma de administración. La fórmula del índice de complejidad del tratamiento farmacológico, basada en la original de la Universidad de Denver ([http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Documents/POR/MedCom\\_Skaggs\\_Symposium\\_2012Sept26\\_1300.pdf](http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Documents/POR/MedCom_Skaggs_Symposium_2012Sept26_1300.pdf)), es la siguiente<sup>18</sup>:

$$\text{Índice de complejidad del tratamiento farmacológico} = \frac{\text{Total puntos A} + \text{B} + \text{C}}{\text{Total puntos A} + \text{B} + \text{C}}$$

siendo A las formas farmacéuticas; B, la posología, y C, las instrucciones para el manejo de la medicación.

En la tabla 1 pueden verse los índices de complejidad de los diferentes AAD que se utilizan en la actualidad.

La complejidad farmacoterapéutica se demostró que era un factor predictivo de la respuesta viral sostenida (RVS) con los regímenes basados en IFN<sup>19</sup>. Algunos estudios han analizado la relación entre la complejidad farmacoterapéutica de los AAD y la adherencia<sup>10,20</sup>. El más reciente de estos estudios analizó las comorbilidades y la carga posológica de 9.815 pacientes en tratamiento con AAD y también evaluó la asociación entre la carga posológica (número de comprimidos diarios que toma el paciente) y la persistencia en la toma de la medicación. El porcentaje de pacientes con abandono de los medicamentos frente al virus de la hepatitis C (VHC) durante más de 15 días fue del 5,3% en los tratados con 1 comprimido al día, del 8,6% con 2 comprimidos al día y del 10,8% en los tratados con más de 3 comprimidos diarios. La probabilidad de abandono del tratamiento durante más de 15 días fue un 77% mayor con la administración diaria de 2 comprimidos que con un solo comprimido (*odds ratio* [OR]: 1,77; intervalo de confianza [IC], 1,40-2,25;  $p < 0,001$ ) y un 112% mayor con 3 comprimidos al día que con 1 comprimido diario (OR: 2,12; IC, 1,78-2,51;  $p < 0,001$ )<sup>10</sup>. En otro estudio se observó una tendencia, aunque no significativa, hacia una menor adherencia en las pautas que incluían 3 comprimidos en comparación con las pautas de un único comprimido diario ( $p = 0,07$ )<sup>20</sup>. De acuerdo con estos estudios, resulta beneficioso disponer de pautas de

tratamiento de un solo comprimido, pues la pérdida de adherencia también se puede observar en regímenes complejos, aunque sean de menor duración.

### Efectos adversos

Algunos estudios identifican los EA como la causa más importante de la falta de adherencia a un tratamiento, a consecuencia del propio malestar físico o psíquico, el consiguiente escepticismo sobre la eficacia de la medicación o la disminución de la confianza en los profesionales que la han pautado<sup>21,22</sup>. Aunque la aparición de EA graves con los AAD es muy poco frecuente<sup>1-6</sup>, los EA aumentan con la asociación de ribavirina (RBV) y/o con la presencia de un IP (inhibidor de la proteasa) en el régimen de tratamiento<sup>23</sup>.

Un estudio evaluó diferentes factores relacionados con el grado de adherencia al tratamiento comparando las terapias basadas en IFN ± RBV con los AAD orales. Los pacientes adherentes al tratamiento con ambos tipos de terapias presentaron una tasa de RVS significativamente superior a los no adherentes. Los factores predictivos independientes de menor adherencia fueron la utilización de tratamientos con IFN y/o RBV, así como la aparición de episodios gastrointestinales, fatiga y anemia<sup>16</sup>.

## Factores del paciente que afectan a la adherencia en la hepatitis C

Los factores relacionados con el paciente que contribuyen al incumplimiento terapéutico se pueden agrupar en demográficos (edad, etnia, sexo, nivel educacional y estado civil), psicosociales (creencias, motivación sobre la terapia y actitud negativa sobre la terapia), relación médico-paciente, conocimiento/conciencia de la enfermedad, comorbilidades y, finalmente, abuso de drogas u otras sustancias como el alcohol<sup>14,24-29</sup>.

Debido a la alta prevalencia de comorbilidades en el paciente con hepatitis C, resulta de suma importancia conocer no solo las posibles interacciones entre los fármacos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades y los AAD, sino también analizar la carga posológica del paciente que puede afectar a la adherencia<sup>10</sup>. Existe una mayor prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en pacientes infectados por VHC en comparación con la población general<sup>8,27</sup>. Otras de las comorbilidades que con frecuencia se presentan en el paciente con hepatitis C son la hipertensión y las dislipemias<sup>7,8</sup>. La adherencia terapéutica del paciente es importante no solo para el tratamiento de la hepatitis C, sino también para el tratamiento de cada una de las comorbilidades presentes. Un reciente estudio ha demostrado que la polifarmacia es un predictor de mala adherencia, mientras que la coinfección del VHC con el VHB (virus de la hepatitis B) o el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) mejora las ratios de adherencia<sup>29</sup>. En pacientes coinfectados VHC-VIH se ha demostrado que la adherencia al tratamiento del VHC es igual que en los mono infectados cuando el tratamiento del VHC se administra mediante un solo comprimido diario<sup>30</sup>.

Diferentes estudios en otras patologías han analizado la posible relación entre la adherencia y la edad del paciente<sup>14,31-34</sup>. No obstante, la edad no parece ser un factor aso-

**Tabla 1** Índice de complejidad para los antivirales de acción directa (AAD)<sup>18</sup>

| AAD pangenotípicos                  | Índice de complejidad |
|-------------------------------------|-----------------------|
| Sofosbuvir/velpatasvir              | 1,75                  |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir | 2,25                  |
| Glecaprevir/pibrentasvir            | 4                     |
| AAD no pangenotípicos               | Índice de complejidad |
| Sofosbuvir/ledipasvir               | 1,75                  |
| Elbasvir/grazoprevir                | 1,75                  |



**Tabla 2** Adherencia y persistencia con los antivirales de acción directa (AAD) pangenotípicos

| Estudio  | AAD   | Pacientes  | Adherencia<br>(≥ 90% de las dosis) | Interrupciones<br>del tratamiento |
|--|---|--|------------------------------------|-----------------------------------|
| SIMPLIFY <sup>39</sup> . Abierto,<br>un brazo, multicéntrico | SOF/VEL: 12 semanas<br>(n = 103)                          | GT1-6 usuarios de drogas i.v.<br>en los últimos 6 meses  | 94%                                | ≥ 7 días                          |
| ANCHOR <sup>40</sup> . Abierto,<br>un brazo                  | SOF/VEL: 12 semanas<br>(n = 100)                          | GT1-6 usuarios de drogas i.v.<br>en los últimos 3 meses  | nd                                 | 10-196 días                       |
| <i>Post-hoc</i> <sup>20</sup>                                | GLE/PIB:<br>• 8 semanas (n = 52)<br>• 12 semanas (n = 46) | GT1-6 usuarios de drogas i.v.<br>en los últimos 12 meses | 96%                                | nd                                |

GLE/PIB: glecaprevir/pibrentasvir; GT: genotipo; i.v.: intravenosas; nd: no disponible; SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir.

ciado a la adherencia al tratamiento en los pacientes con hepatitis C<sup>35</sup>.

Los pacientes consumidores de drogas o alcohol se han considerado clásicamente como población “difícil de tratar” debido a su peor adherencia y riesgo de reinfección<sup>36,37</sup>. En un estudio transversal<sup>37</sup> se observó una tasa de abandono del tratamiento de la hepatitis del 32,4% en los pacientes consumidores de al menos 60 g de alcohol. La adherencia fue mayor en pacientes que no bebieron durante el tratamiento, así como en aquellos con abstinencia de alcohol en los 6 meses previos a la terapia<sup>37</sup>. En los pacientes consumidores de drogas inyectadas, aunque el 89-97% completó el tratamiento, se observó que el 54% de los pacientes olvidó tomar entre 1 y 8 dosis seguidas<sup>37,38</sup>.

El reciente ensayo clínico SIMPLIFY<sup>39</sup> evaluó la eficacia y seguridad de sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) durante 12 semanas en 103 pacientes usuarios activos de drogas intravenosas durante los últimos 6 meses. El consumo de heroína se reportó en el 55% de los pacientes, con presencia de genotipo 3 en el 58%. En este estudio se demostró que no había diferencias significativas entre los pacientes adherentes y no adherentes, incluso en pacientes con dosis perdidas durante más de 7 días consecutivos. El 94% de los pacientes fue adherente a la terapia —la adherencia se define como la toma de > 90% de la medicación— (tabla 2). El estudio ANCHOR<sup>40</sup> ha evaluado la RVS en la semana 12 (RVS12) al tratamiento con SOF/VEL en 100 pacientes con hepatitis C y adicción a drogas por vía intravenosa con consumo reciente (últimos 3 meses). El estudio evaluó la respuesta teniendo en cuenta el número de días consecutivos de discontinuación del AAD. Se identificaron 9 pacientes con interrupciones de tratamiento de 6 o más días (10-196 días), y se obtuvo RVS12 en 6 de ellos. Es importante remarcar que las interrupciones ocurrieron durante las primeras 8 semanas de tratamiento<sup>40</sup>.

Por otro lado, se dispone de un análisis *post-hoc* correspondiente a 7 ensayos clínicos de fase III con glecaprevir/pibrentasvir administrado durante 8 (n = 52) y 12 semanas (n = 46), en el que se analizó la RVS12 en pacientes con hepatitis C y sospecha de consumo de drogas inyectadas en el último año. El consumo de heroína reportado fue del 20%, con presencia de genotipo 3 en el 39% de los pacientes. La adherencia, recogida en este estudio como la toma de > 90% de los comprimidos prescritos, fue del 96% y se asoció a una RVS12 del 93%. En este estudio retrospectivo

no se recogió el número de días con abandono del tratamiento<sup>20</sup> (tabla 2).

Tomando los resultados de los estudios SIMPLIFY y ANCHOR cabría preguntarse qué estrategia seguir con los pacientes con interrupciones de 7 o más días: ¿reiniciar el tratamiento? o bien ¿retomararlo donde se dejó?, como se hizo en el estudio ANCHOR. Es un aspecto a valorar en el futuro, junto con el impacto de esas interrupciones cuando el régimen administrado es inferior a 12 semanas<sup>40-42</sup>.

Algunas medidas como el denominado *Test & Treat* podrían ayudar a mejorar la adherencia y las tasas de curación de estos pacientes<sup>16,38,43-47</sup>. Para alcanzar el objetivo de la OMS de eliminación del VHC, estas poblaciones no deberían ser excluidas del tratamiento de la hepatitis C<sup>47</sup>.

En definitiva, en el ámbito de la hepatitis C, los AAD han simplificado mucho los tratamientos y han incidido positivamente sobre algunos de los factores que afectan a la adherencia al tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pendientes de recibir tratamiento en la actualidad en nuestro país, con una menor lesión hepática, no se deberían considerar como fáciles de tratar, pues en ellos concurren otras condiciones (son pacientes *naïve*, con comorbilidades y menor tolerancia a la enfermedad, a sus complicaciones y a los EA del tratamiento), que se asocian a una peor adherencia, lo que, a su vez, podría impactar negativamente sobre la tasa de RVS. En el abordaje de este “nuevo” perfil de paciente es necesario hacer más hincapié en su concienciación sobre la importancia del cumplimiento del tratamiento antes de su inicio, así como reforzar las medidas encaminadas a facilitar esta adherencia.

## Conflicto de intereses

Emilio Monte Boquet ha recibido financiación no condicionada a resultados de Gilead Sciences para el desarrollo del proyecto. Ha recibido honorarios o financiación de Abbott/Abbvie, Gilead, Janssen y MSD por haber participado en proyectos de docencia, formación e investigación.

Ramón Morillo ha recibido financiación no condicionada a resultados de Gilead Sciences para el desarrollo del proyecto. Ha colaborado como ponente para Gilead Sciences, MSD, Jansen, Abbvie y ViiV.

Herminia Navarro ha recibido financiación no condicionada a resultados de Gilead Sciences para el desarrollo del



proyecto. También ha colaborado en proyectos de docencia y formación para Gilead Sciences, Janssen, Abbvie y ViiV.

Joan Carles Quer ha recibido financiación no condicionada a resultados de Gilead Sciences para el desarrollo del proyecto. Ha participado en ensayos clínicos promovidos por Abbvie y ha colaborado como ponente para MSD, Abbvie y Gilead Sciences durante el presente proyecto.

Pere Ventayol ha recibido financiación no condicionada a resultados de Gilead Sciences para el desarrollo del proyecto.

## Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado “El valor de la simplicidad en el tratamiento de la hepatitis C”, que ha sido patrocinado por Gilead.

## Bibliografía

1. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014;370:1889-98.
2. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014;370:1594-603.
3. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, Dore GJ, Hezode C, Pianko S, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). *Hepatology*. 2016;63:1430-41.
4. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve 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. *Lancet*. 2015;386:1537-45.
5. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2599-607.
6. 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;378:354-69.
7. Singer AW, Matthews K, Osinusi A, Brainard DM, Telep L, Chokkalingam AP. Changes in the characteristics of hepatitis C patients treated with direct-acting antivirals from 2014-2017. [AASLD Liver Meeting, San Francisco, abstract 0621]. *Hepatology*. 2018;68(S1).
8. Morillo-Verdugo R, Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. The Impact of Age and Comorbidity on the Potential of Pharmacological Interactions with the New Pangenotypic Antivirals for Hepatitis C. [AASLD Liver Meeting, San Francisco, abstract 0650]. *Hepatology* 2018;68(S1).
9. Aspinall AI, Shaheen AA, Kochaksaraei GS, Haslam B, Lee SS, Macphail G, et al. Real-world treatment of hepatitis C with second-generation direct-acting antivirals: initial results from a multicentre Canadian retrospective cohort of diverse patients. *CMAJ Open*. 2018;6:E12-8.
10. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Vinci M, Schiavini M, Lazzaroni S, et al; NAVIGATORE-Lombardia Study Group. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2019;70:379-87.
11. Mangia A, Piazzolla V, Giannelli A, Visaggi E, Minerva N, Palmieri V, et al. SVR12 rates higher than 99% after Sofosbuvir/Velpasvir combination in HCV infected patients with F0-F1 fibrosis stage: a real-life experience. AASLD Liver Meeting 2018. November 9-13. San Francisco; 2018.
12. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. [Treatment adherence and persistence: causes, consequences and improvement strategies]. *Aten Primaria*. 2009;41:342-8.
13. Durden E, Pinto L, Lopez-Gonzalez L, Juneau P, Barron R. Two-year persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in a commercially insured population in the United States. *Arch Osteoporos*. 2017;12:22.
14. Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:269-86.
15. 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:e4151.
16. 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.
17. 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*. 2017;4:ofx095.
18. Índice de Complejidad del Tratamiento Farmacológico (MRCI-E) [consultado 19-2-2019]. Disponible en: <https://www.saludcastilla+yleon.es/sanidad/cm/portalmedicamento/images?idMmedia=750869>
19. Galán RJ, Cidoncha EC, Martín MF, Rodríguez CC, Almeida CV, Verdugo RM. Antiviral regimen complexity index as an independent predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm*. 2013;19:448-53.
20. Foster GR, Dore GJ, Wang S, Grebely J, Sherman KE, Baumgarten A, et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: An integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol Depend*. 2019;194:487-94.
21. Christensen DB. Drug-taking compliance: a review and synthesis. *Health Serv Res*. 1978;13:171-87.
22. Sulkowski MS, Reddy N, Nelson DR, Lim JK, Galati JS, Kuo A, et al. Incidence of and predictors for direct acting antiviral treatment failure among 4099 hepatitis C genotype 1 infected adults: Real world outcomes from HCV TARGET. EASL 2017, April 19-23 Amsterdam, Netherlands. Poster SAT-229.
23. Rodríguez-Osorio I, Cid P, Morano L, Castro A, Suárez M, Delgado M, et al. Real life experience with direct-acting antivirals agents against hepatitis C infection in elderly patients. *J Clin Virol*. 2017;88:58-61.
24. Moore PJ, Sickel AE, Malat J, Williams D, Jackson J, Adler NE. Psychosocial factors in medical and psychological treatment avoidance: the role of the doctor-patient relationship. *J Health Psychol*. 2004;9:421-33.
25. Alberti A. What are the comorbidities influencing the management of patients and the response to therapy in chronic hepatitis C? *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:15-8.
26. Gonzalez SA, Fierer DS, Talal AH. Medical and Behavioral Approaches to Engage People Who Inject Drugs Into Care for Hepatitis C Virus Infection. *Addict Disord Their Treat*. 2017;16(2 Suppl 1):S1-23.
27. Lee A, Hanson J, Fox P, Spice G, Russell D, Boyd P. A decentralised, multidisciplinary model of care facilitates treatment of hepatitis C in regional Australia. *J Virus Erad*. 2018;4:160-4.
28. Evon DM, Stewart PW, Amador J, Serper M, Lok AS, Sterling RK, et al. A comprehensive assessment of patient reported symptom burden, medical comorbidities, and functional well being in patients initiating direct acting antiviral therapy for chronic



- hepatitis C: Results from a large US multi-center observational study. *PLoS One*. 2018;13:e0196908.
29. Manzano García M, Guzmán Ramos MI, Robustillo Cortes A, Serrano Giménez R, Díaz Aceto R, Cantillana Suarez MG, et al. Influencia del tratamiento frente a la hepatitis C en la adherencia a la medicación concomitante. Modelo predictor. 63 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2018.
30. Townsend K, Petersen T, Lori A, Kohli A, Nelson A, Seamon C, et al. Effect of HIV co-infection on adherence to a 12-week regimen of hepatitis C virus therapy with ledipasvir and sofosbuvir. *AIDS*. 2016;30:261-6.
31. Lorenc L, Branthwaite A. Are older adults less compliant with prescribed medication than younger adults? *Br J Clin Psychol*. 1993;32:485-92.
32. Menzies R, Rocher I, Vissandjee B. Factors associated with compliance in treatment of tuberculosis. *Tuber Lung Dis*. 1993;74:32-7.
33. Wild MR, Engleman HM, Douglas NJ, Espie CA. Can psychological factors help us to determine adherence to CPAP? A prospective study. *Eur Respir J*. 2004;24:461-5.
34. Wai CT, Wong ML, Ng S, Cheok A, Tan MH, Chua W, et al. Utility of the Health Belief Model in predicting compliance of screening in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1255-62.
35. Dultz G, Müller T, Petersen J, Mauss S, Zimmermann T, Muche M, et al; Leberstiftungs-GmbH Deutschland. Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Combination Therapies for Treatment of Hepatitis C Virus in Elderly Patients: Results from the German Hepatitis C Registry. *Drugs Aging*. 2018;35:843-57.
36. Alavi M, Raffa JD, Deans G, Lai C, Krajden M, Dore G, et al. Continued low uptake of treatment for hepatitis C infection in a large community-based cohort of inner city residents. *Liver Int*. 2014;34:1198-206.
37. Vieira-Castro ACM, Oliveira LCM. Impact of alcohol consumption among patients in hepatitis C virus treatment. *Arq Gastroenterol*. 2017;54:232-7.
38. Lanini S, Scognamiglio P, Mecozzi A, Lombardozzi L, Vullo V, Angelico M, et al; members of the Lazio Region HCV treatment group. Impact of new DAA therapy on real clinical practice: a multicenter region-wide cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018; 18:223.
39. Cunningham EB, Amin J, Feld JJ, Bruneau J, Dalgard O, Powis J, et al; SIMPLIFY study group. Adherence to sofosbuvir and velpatasvir among people with chronic HCV infection and recent injection drug use: The SIMPLIFY study. *Int J Drug Policy*. 2018;62:14-23.
40. Kattakuzhy S, Mathur P, Gross C, Silk R, Hill K, Nussdorf L, et al. High SVR in PWID with HCV despite imperfect medication adherence: Data from ANCHOR Study Updated. [AASLD Liver Meeting, San Francisco, abstract 0018]. *Hepatology*. 2018; 68(S1).
41. Brown AS, Welzel TM, Conway B, Negro F, Bräu N, Grebely J, et al. Adherence to pangenotypic glecaprevir/pibrentasvir treatment and SVR12 in HCV-infected patients: an integrated analysis of the phase 2/3 clinical trial program [AASLD Liver Meeting abstract 198]. *Hepatology*. 2017;66(S1).
42. Grebely J, Feld JJ, Wyles D, Sulkowski M, Ni L, Llewellyn J, et al. Sofosbuvir-Based Direct-Acting Antiviral Therapies for HCV in People Receiving Opioid Substitution Therapy: An Analysis of Phase 3 Studies. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy001.
43. Lo Re V 3rd, Teal V, Localio AR, Amorosa VK, Kaplan DE, Gross R. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155:353-60.
44. Appelgate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32:425-45.
45. Bajis S, Maher L, Treloar C, Hajarizadeh B, Lamoury FMJ, Mowat Y, et al; LiveRLife Study Group. Acceptability and preferences of point-of-care finger-stick whole-blood and venepuncture hepatitis C virus testing among people who inject drugs in Australia. *Int J Drug Policy*. 2018;61:23-30.
46. Grebely J, Hajarizadeh B, Dore GJ. Direct-acting antiviral agents for HCV infection affecting people who inject drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:641-51.
47. Pineda JA, Climent B, García F, García Deltoro M, Granados R, Gómez F, et al. Executive summary: Consensus document of GEHEP of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), along with SOCIDROGALCOHOL, SEPD and SOMAPA on hepatitis C virus infection management in drug users. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; doi: 10.1016/j.eimc.2018.09.006. [Epub ahead of print].