



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela



FARMACOVIGILANCIA DEL TRATAMIENTO ANTIVIRAL DE LA HEPATITIS C

HOSPITAL DE CLÍNICAS, MONTEVIDEO, URUGUAY 2011-2022

AUTORES:

Br Milena Craigdallie¹, Br Ana Lucia Curbelo¹, Br
Lucia Dalla Rosa¹, Br Pierina Debenedetti¹, Br
Agustín Della Santa¹, Br Ana Laura Pucciano¹

ORIENTADORES:

Asistente Dr. Federico Garafoni², Asistente Dra.
Maite Inthamoussu², Prof. Adjunta Dra. Stephanie
Viroga²

¹Ciclo Metodología Científica II – Facultad de Medicina –
Universidad de la República, Montevideo Uruguay

²Departamento de Farmacología y Terapéutica –
Facultad de Medicina – Universidad de la República,
Montevideo Uruguay

UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE CLINICAS DR. MANUEL QUINTELA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA

ÍNDICE

1. Resumen	Pág.03
2. Introducción	Pág.05
3. Objetivos de la investigación	Pág.12
a. Objetivos generales	
b. Objetivos específicos	
4. Metodología	Pág.13
a. Tipo de estudio	
b. Muestra y población	
c. Criterios de selección	
d. Recolección de datos	
e. Variables	
f. Análisis de datos	
g. Aspectos éticos	
5. Resultados	Pág.15
6. Discusión	Pág.22
7. Conclusiones	Pág.25
8. Referencias bibliográficas	Pág.26
9. Agradecimientos	Pág.28
10. Anexos	Pág.29
a. Anexo 1 . Ficha de recolección de datos.	
b. Anexo 2. Tabla de operacionalización de variables.	
c. Anexo 3. Aprobación por el Comité de Ética de Investigación Hospital de Clínicas.	

TABLAS Y FIGURAS

• Tabla 1. Caracterización demográfica	Pág.15
• Figura 1. Comorbilidades	Pág.16
• Figura 2. Fármacos precriptos concomitantemente a los AAD	Pág.16
• Tabla 2. Uso de tóxicos	Pág.17
• Tabla 3.1 Caracterización de la enfermedad	Pág.17
• Figura 3. Esquema farmacoterapéutico prescripto	Pág.18
• Tabla 3.2. Caracterización del tratamiento	Pág.18
• Tabla 4.1. Variables de efectividad.	Pág.19
• Tabla 4.2. Variables de efectividad.	Pág.20
• Figura 4. Posibles eventos adversos según esquema terapéutico farmacológico utilizado.	Pág.21

Introducción: La infección por el virus de la Hepatitis C es un problema de salud mundial que afecta a 180 millones de personas, siendo causa de hepatopatía crónica en 71 millones de ellas. En los últimos años se observó un importante cambio en su terapéutica gracias al desarrollo de antivirales de acción directa (AAD).

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, longitudinal retrospectivo, con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de los AAD en adultos con hepatitis C tratados en el Hospital de Clínicas entre 2011 y 2022. Los datos de las variables estudiadas se recogieron utilizando una ficha de recolección elaborada por los investigadores y revisada por expertos, la cual fue aplicada durante la revisión de historia clínicas.

Resultados: La edad media de la población al inicio del tratamiento fue 51 años. La presencia de comorbilidades y uso de fármacos concomitantes al tratamiento con AAD fue elevada y heterogénea. Un 11.90% contaba con el Hospital de Clínicas como su centro de referencia y la mayoría residía en Montevideo y Área Metropolitana. Los genotipos encontrados fueron 1, 3 y 2. Fueron hallados 8 esquemas terapéuticos, siendo el más frecuente sofosbuvir + daclatasvir (SOF + DCV). La duración del tratamiento fue de 12 semanas y de 24 en individuos con cirrosis. Se observó respuesta viral sostenida (RVS) en la totalidad de los individuos que se contó con datos (35). No se encontraron registros de eventos adversos severos. Se encontraron dos potenciales interacciones.

Conclusiones: Todos los individuos que recibieron AAD lograron la RVS independientemente del plan terapéutico, comorbilidades, fármacos concomitantes, uso de tóxicos y estadio de la enfermedad. No se constataron eventos adversos severos. La ficha de recolección de datos permitió obtener los elementos necesarios para el seguimiento de los individuos. Los resultados apoyan la importancia del screening y tratamiento precoz de la enfermedad.

Palabras clave: Hepatitis C, Antivirales de acción directa, Farmacovigilancia, Efectividad, Seguridad.

Introduction: Hepatitis C virus infection is a global health problem that affects 180 million people, being the cause of chronic liver disease in 71 million of them. In recent years, an important change in its therapeutics has been observed thanks to the development of direct-acting antivirals (DAAs).

Methodology: Observational, descriptive, retrospective longitudinal study, with the aim of evaluating the effectiveness and safety of DAAs in adults with hepatitis C treated at Hospital de Clínicas between 2011 and 2022. The studied variable's data was collected using a data collection form prepared by the researchers and reviewed by experts, which was applied in the review of medical records.

Results: The mean age of the population at the start of treatment was 51 years. The presence of comorbidities and use of drugs concomitant to DAA treatment was high and heterogeneous. 11.90% had the Hospital de Clínicas as their reference center and the majority lived in Montevideo and the Metropolitan Area. The genotypes found were 1, 3 and 2. Eight therapeutic schemes were found, the most frequent being sofosbuvir + daclatasvir (SOF + DCV). Treatment duration was 12 and 24 weeks in individuals with cirrhosis. Sustained viral response (SVR) was observed in all individuals for whom data was available (35). No records of severe adverse events were found. Two potential interactions were found.

Conclusions: All individuals who received DAAs achieved SVR regardless of therapeutic plan, comorbidities, concomitant drugs, use of toxic agents, and disease stage. No severe adverse events were noted. The data collection form allowed obtaining the necessary elements for the individuals' follow-up. The results support the importance of screening and early treatment of the disease.

Keywords: Hepatitis C, Direct-acting antivirals, Pharmacovigilance, Effectiveness, Safety.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la hepatitis C como una epidemia silenciosa que constituye un problema de salud pública mundial. Afecta aproximadamente a 180 millones de personas y causa enfermedad hepática crónica en 71 millones (1). Según el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública (MSP), la prevalencia del virus de la hepatitis C (VHC) en Uruguay es baja (0.7%) con una incidencia anual de 400 casos (periodo 2018-2019) (2).

En nuestra región, la infección crónica por el VHC representa la quinta causa de trasplante hepático por cirrosis y la segunda causa de trasplante hepático por carcinoma hepatocelular. Constituye un evento de notificación obligatoria ante el MSP, grupo B (notificación semanal) (2).

La hepatitis C es causada por el VHC, cuyo único reservorio son los humanos. Este es un virus hepatotropo, pequeño (60 nM), con ARN monocatenario de cadena positiva, recubierto por una envoltura lipídica. Pertenece a la familia Flaviviridae del género Hepacivirus. Consta de una nucleocápside o core, y una cubierta de glicolípidos con proteínas de superficie. El VHC tiene un ORF (*open reading frames*) que codifica tres proteínas estructurales (core, E1 y E2) y siete proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) que funcionan como complejo de replicación. Una vez en la circulación sanguínea, el VHC entra en contacto con los hepatocitos e ingresa a los mismos por endocitosis. Dentro de la célula libera su ARN para iniciar la traducción y síntesis de poliproteínas, que serán procesadas por proteasas virales y del huésped. Finalmente, se ensambla en el retículo endoplasmático para su posterior transporte y liberación (3).

Posee una gran heterogeneidad genética, identificándose 6 genotipos del 1 al 6. En nuestro territorio el 65% corresponde al genotipo 1, 2% al genotipo 2 y 33% al genotipo 3. Los genotipos 4, 5 y 6 no se han presentado en los últimos 13 años en Uruguay (4).

La principal vía de transmisión descrita es parenteral mediante exposición percutánea a sangre infectada. Se describe a los usuarios de drogas intravenosas (UDIV) como el grupo de mayor riesgo de infección. Otras formas de transmisión son la sexual, transmisión materno infantil, y otros mecanismos asociados a técnicas percutáneas realizadas en condiciones sanitarias deficientes (tatuajes, perforaciones, uso compartido de artículos personales expuestos a sangre). La transmisión relacionada con la atención en salud (accidentes laborales, prácticas de inyección poco seguras, diálisis renal, intervenciones quirúrgicas y atención dental) también están descritas, así como transfusiones y trasplantes en la era previa a la realización de tamizaje (en Uruguay previo al año 1995) (2).

La infección por el VHC es una enfermedad con afectación primordialmente hepática pero potencialmente multisistémica (4).

Tras la exposición al virus, ante una primoinfección causante de hepatitis aguda, se inicia un periodo de incubación de 5 a 12 semanas. La mayoría suelen cursar el cuadro de forma paucisintomática. Sin embargo, un 20% de los casos desarrolla una fase prodrómica con síntomas semejantes a un cuadro gripal, que puede acompañarse en un 10-20% de ictericia, anorexia y malestar abdominal. Los estudios de laboratorio informan una elevación moderada a severa de las transaminasas. Excepcionalmente se presenta con un fallo hepático fulminante. La resolución espontánea de la infección sucede en un 15-40% de los infectados en un plazo de seis meses; el resto evoluciona a una fase crónica donde predomina una inflamación persistente que puede conducir a la fibrosis y cirrosis (15-30%). En el caso de la hepatitis crónica, su curso también es paucisintomático hasta que la enfermedad alcanza fases avanzadas. Ante una descompensación se pueden producir hemorragias por várices esofágicas, ascitis o encefalopatía. Solo en un tercio de los individuos infectados se registran niveles normales de enzimas hepáticas (2, 3).

El diagnóstico de la infección por VHC se puede realizar a través pruebas directas (detectan componentes del virus que indican infección activa) e indirectas (detectan anticuerpos anti-VHC, no permitiendo diferenciar infección actual o pasada). Un resultado anti-VHC positivo indica infección actual o pasada, por lo que se debe solicitar una prueba de PCR de ARN de VHC cualitativa o cuantitativa para confirmar la infección. Si no están disponibles, las pruebas de determinación de antígeno central del core son una opción para confirmar la infección actual. Los valores cuantitativos de ARN del VHC no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad hepática ni con la tasa de progresión de la fibrosis. Tampoco es un factor pronóstico de respuesta al tratamiento (2).

Aunque el VHC puede causar hepatitis crónica, el ARN viral no se integra en el genoma del huésped, por lo que se puede lograr la curación virológica con terapia antiviral (2). Un tratamiento exitoso, se basa en lograr una respuesta viral sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN viral sérico luego de 12 semanas de finalizado el tratamiento (5).

En más del 99% de los casos la obtención de la RVS corresponde a la cura de la infección por VHC. Ésta también se asocia a la normalización de las transaminasas y mejora de la necro inflamación, fibrosis y función hepática. En individuos con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4), la erradicación del VHC reduce la incidencia de descompensación hepática, el riesgo de carcinoma hepatocelular y la mortalidad (2).

En los últimos años se observó un importante cambio en la terapéutica de esta patología gracias al desarrollo de antivirales de acción directa (AAD). Previo al 2011, el principal tratamiento implementado se basaba en la utilización de interferón (INF) modulando y potenciando la respuesta inmunitaria innata. Esta terapia requería de tiempos prolongados, entre 24 y 48 semanas para lograr una RVS (6). Implicaba inyecciones semanales y efectos secundarios significativos que se hallaban hasta en un 80% de los individuos. En cuanto a las manifestaciones sistémicas podía encontrarse fatiga, fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias y artralgias. Por otro lado, hasta en un 70% de los individuos se veía una disminución de las concentraciones séricas de hemoglobina, siendo el efecto adverso hematológico más frecuente. Además, se encontraba prurito, piel seca, erupciones cutáneas y alopecia. Con menor frecuencia, pero potencialmente graves podía producir necrosis de la arteria renal, neuritis óptica, papiledema, neumonía y cardiomiopatía (7).

La llegada de la terapia con AAD generó un cambio revolucionario en el tratamiento de la hepatitis C. Han aportado una importante simplificación de la terapéutica que se traduce en beneficios para el paciente, para el clínico y para el sistema de salud (8). Esto implica, posibilidad de tratamiento precoz, una alta tasa de curación, mejor perfil de seguridad, menor duración y posología más conveniente (1).

Los AAD actualmente disponibles son fármacos que se dirigen a proteínas no estructurales específicas del VHC que interfieren con su replicación viral. Hay tres familias de AAD: inhibidores de proteasa, inhibidores de NS5B e inhibidores de NS5A. Las estrategias que incluyeron combinaciones de al menos dos AAD mostraron tasas de curación de más del 95% (2).

En 2011 se aprobaron los primeros AAD, boceprevir y telaprevir. A partir de ese momento, se incorporaron otros nuevos AAD. Simeprevir y sofosbuvir (SOF) se introdujeron dos años después, seguidos de combinaciones de dosis fija de ledipasvir (LDV) y SOF (2014), combinaciones de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (Viekira®) (2014) y daclatasvir (DCV) (2015) (6).

En Uruguay, su comercialización fue aprobada por el MSP en el año 2015 para los esquemas Viekira® y LDV + SOF. En el año 2017, el Fondo Nacional de Recursos (FNR) realizó la primera compra de AAD, pero dado su alto costo solo eran proporcionados a individuos en estadios avanzados de cirrosis con alto índice de severidad de enfermedad hepática. Gracias al registro de genéricos bioequivalentes de menor costo, la cobertura se ha generalizado para cualquier grado de fibrosis desde el año 2019 (2).

Los fármacos AAD actualmente incluidos en la normativa del FNR para el tratamiento de la infección por VHC son DCV, SOF y glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) (2).

El esquema terapéutico de elección actual en individuos que no recibieron AAD previamente consiste en SOF 400 mg/día + DCV 60 mg (en comprimidos separados o combinación a dosis fija). La duración del tratamiento varía en función del grado de fibrosis y el genotipo viral (4). En los individuos sin fibrosis avanzada (F0-F2) se recomienda tratamiento con SOF + DCV por 12 semanas. En quienes presentan fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4) se recomienda SOF + DCV durante 24 semanas (2).

En quienes han recaído ante un tratamiento previo con SOF + DCV, se indica GLE + PIB + SOF por 16 semanas. En individuos con insuficiencia renal severa se provee GLE/PIB (4, 9).

Sin embargo, existen otras combinaciones terapéuticas disponibles en el país a pesar de no ser financiadas por el FNR, tales como las combinaciones SOF + LDV y SOF + VEL (10).

La autorización del tratamiento por el FNR está sujeta a una evaluación técnica integral del individuo, con la solicitud de documentación específica del paciente. En ésta se incluye información sobre la enfermedad por VHC, valoración de comorbilidades, fármacos utilizados, institución en que se asiste, médico tratante y plan terapéutico solicitado (4).

De la enfermedad por VHC se destaca la evaluación de parámetros virológicos y estadificación de la severidad de la enfermedad hepática con determinación del grado de fibrosis por score APRI, elastografía o biopsia (4). Debido a que la terapia con AAD es de abordaje pangotípico, la determinación del genotipo es complementaria, pero no un requisito para la solicitud al FNR. De todas formas, el genotipo tiene valor pronóstico y puede influir en la duración del tratamiento en algunos casos (especialmente en individuos cirróticos) (2).

Son excluidas las personas con baja expectativa de vida por otras comorbilidades. El incumplimiento de tratamientos anteriores puede ser considerado motivo de retraso o acceso no autorizado.

El seguimiento paraclínico pautado según la OMS y el FNR, se estipula al inicio del tratamiento y a la semana 12 luego de finalizado el mismo, pudiendo contar con vigilancia más estrecha según sea necesario (2). La valoración de la respuesta al tratamiento se realiza con la solicitud de PCR o carga viral para el VHC a las 12 semanas luego de finalizado, con envío de un resumen

del tratamiento al FNR. Además, se debe realizar un hepatograma para verificar la normalización de las transaminasas (4).

La institución que le presta asistencia al individuo debe encargarse de su atención si se presentan complicaciones o efectos adversos atribuidos al tratamiento (4).

Las potenciales interacciones de los AAD con los medicamentos de uso habitual del individuo deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento, teniendo en cuenta el potencial de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Se puede utilizar como referencia para la evaluación de interacciones con AAD la aplicación web “Hepatitis Drug Interactions” (11). En caso de interacción, el medicamento debe suspenderse o reemplazarse mientras se administra la terapia antiviral.

En cuanto a los efectos adversos, mayoritariamente se trata de efectos leves y bien tolerados. Los síntomas hallados con mayor frecuencia en el uso de SOF y DCV son cefalea, fatiga, náuseas y diarrea. Además, SOF puede determinar aumento en la bilirrubina total (12, 13). La combinación de GLE/PIB puede presentar angioedema, cefalea, diarrea, náuseas y prurito. En menos del 1% se han hallado efectos adversos severos (2, 14).

En otros esquemas antivirales como el Viekira® se encuentran otros efectos que incluyen: náuseas, prurito, rash, tos e insomnio. Los mismos eran más severos cuando se combinaba con ribavirina (RBV), agregando hemólisis, congestión nasal y reacciones de piel. Además, se observaron casos raros de daño hepático evidente clínicamente con ictericia, y de descompensación hepática en individuos con cirrosis preexistente (15).

Frente a la importancia de la temática y las nuevas posibilidades que brinda el tratamiento, se presenta un contexto de búsqueda de erradicación de la enfermedad y universalización de la terapéutica. En esta línea la OMS propone como meta para el 2030, una reducción de 90% en la incidencia y del 60% en la mortalidad, en comparación al 2015 (1). Para lograr estos objetivos, plantea la necesidad de aumentar la cantidad de personas diagnosticadas así como la cantidad que reciben tratamiento, en un 90 y 80% respectivamente (16). Esto conlleva un cambio hacia la aplicación universal del screening (17).

En Uruguay, si bien existe el acceso a la terapéutica con AAD aún no se ha implementado un plan de screening universal (4). En adición, si bien han demostrado una mejoría en la eficacia y seguridad del tratamiento (18), son necesarios estudios post-comercialización para poder

transportarlo a condiciones reales a nivel de la población nacional. Esto implica poblaciones heterogéneas de diferentes edades, sexo, comorbilidades, consumo de fármacos, entre otros. No se encuentran publicados estudios sobre los resultados farmacoterapéuticos de esta terapia a nivel nacional en condiciones reales, así como tampoco un consenso para el seguimiento y evaluación de estos individuos.

Es así, que frente al contexto presentado, en vistas de la universalización de la nueva terapéutica y la situación actual de Uruguay en cuanto a esta temática, un estudio de farmacovigilancia resulta sumamente necesario.

Se define a la farmacovigilancia como aquella disciplina crucial en la supervisión post-comercialización de los fármacos en condiciones reales (19). La OMS la define como “la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los fármacos” (1). Contribuye a la mejoría en la asistencia y seguimiento de los individuos, así como en lo que respecta a políticas públicas correspondientes. Vela por el cuidado y seguridad ofreciendo la mejor relación riesgo/beneficio para la población.

Una vez que se inició la comercialización de AAD, se han publicado múltiples estudios al respecto en el mundo. Como ejemplo, se encuentra un estudio realizado en Pakistán por Younas y cols., reconocido por ser el segundo país con mayor incidencia de infección por VHC a nivel mundial. En éste, se demostró que con el esquema terapéutico SOF + DCV se logró una respuesta viral sostenida en el 92.6% de los individuos a las 12 semanas de tratamiento (18).

Otro trabajo considerado relevante, es el estudio de farmacovigilancia realizado por Eman y cols. en Egipto, la cual tiene la mayor prevalencia de hepatitis C. En este trabajo se concluyó que un 75.7% de la población presentó efectos adversos, de los cuales solo el 1.2% fueron considerados severos (20).

Así mismo en España, un estudio publicado en agosto de 2019 concluyó que la mayoría de los sujetos portadores del VHC asocian una elevada comorbilidad y consumo de medicación concomitante. Por ese motivo, aproximadamente un 67% de los individuos pueden tener potenciales interacciones con AAD para tratamiento de VHC. Un 20% de los individuos debieron modificar su medicación crónica habitual para poder cumplir de forma adecuada con el tratamiento para dicha enfermedad. Los fármacos con potenciales interacciones en forma decreciente por frecuencia fueron, medicación gastrointestinal, analgésicos, antilipémicos,

antihipertensivos, antipsicóticos, antihistamínicos, antibacterianos, anticonvulsivantes, antifúngicos, anticoagulantes, antiarrítmicos, inmunosupresores, antidiabéticos (21).

Es así, que para realizar un estudio de farmacovigilancia del tratamiento antiviral de la hepatitis C con AAD pueden ser utilizadas diferentes variables.

La efectividad del tratamiento antiviral puede ser evaluada a partir de la carga viral (RVS), elementos de lesión hepática (enzimas alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)), elementos de función hepática (valorado mediante el valor de la bilirrubina total, albúmina, TP e INR) y el estadio de fibrosis hepática.

Para la determinación del grado de fibrosis hepática existen diversas técnicas. Dentro de las técnicas directas se encuentra la toma de biopsia hepática que permite clasificar en 5 grados la fibrosis hepática utilizando la escala histológica METAVIR (Estadio 0 = F0 = Ausencia de fibrosis. Estadio 1 = F1 = Fibrosis leve. Estadio 2 = F2 = Fibrosis moderada. Estadio 3 = F3 = Fibrosis severa. Estadio 4 = F4 = Cirrosis). Por otra parte, las técnicas indirectas, tanto físicas (elastografía) como bioquímicas (score de APRI) habilitan a la misma clasificación de forma no invasiva (4).

La elastografía hepática realiza una medición de la rigidez o elasticidad hepática, medido en Kpa, lo que se correlaciona con el grado de fibrosis (<7.2 (F0-F1), 7.2-8.2 (F2), 9.5-12.5 (F3), 12.5-14.5 (F3-F4) y >14.5 (F4)) (2).

El score de APRI (APRI del inglés: *AST to Platelet Ratio Index*) es un score indirecto bioquímico, que permite una aproximación al grado de fibrosis. La obtención de valores menores a 0.7 sugieren ausencia de fibrosis significativa (F0-F2), en cambio, valores superiores a 1.5 se asocian a la presencia significativa de fibrosis (F3-F4). Un resultado entre 0.7 y 1.5 resulta indeterminado y debe ser verificado mediante otra técnica. El cálculo de dicho score se realiza mediante la siguiente fórmula: APRI: Valor de la AST (UI/L) / Valor superior normal de la AST (UI/L) x 100 / Plaquetas ($10^9/L$) (4).

Para valoración de la funcionalidad hepática y sobrevida también se puede utilizar la escala Child-Pugh, la cual valora elementos clínicos (encefalopatía y ascitis) y paraclínicos (bilirrubina, albúmina, TP e INR).

Para evaluar la seguridad pueden ser tenidas en cuenta las consultas e internaciones en el periodo de tratamiento.

Objetivo general:

- Describir los resultados farmacoterapéuticos del tratamiento con antivirales de acción directa en adultos con diagnóstico de hepatitis C asistidos en el Hospital de Clínicas en el período 2011 - 2022.

Objetivos específicos:

- Describir la efectividad y seguridad del tratamiento con antivirales de acción directa en la población de estudio.
- Confeccionar una ficha de seguimiento terapéutico y evaluar su practicidad y utilidad.

Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

Muestra y población:

Muestreo no probabilístico que incluyó adultos mayores de 18 años con diagnóstico de VHC, tratados con antivirales de acción directa en el Hospital de Clínicas en el período 2011-2022, que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de Hepatitis C constatado en la historia clínica.
- Tratamiento con antivirales de acción directa contra VHC en el Servicio de Gastroenterología en el Hospital de Clínicas.
- Usuarios que otorguen su consentimiento para la participación.

Criterios exclusión:

- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Fallecidos.

Recolección de datos:

Se procedió a la revisión de historias clínicas en soporte papel y electrónicas para la obtención de datos. La información de interés se recabó mediante una ficha elaborada para tal fin, la cual fue evaluada por expertos en la temática (Anexo 1). Concomitantemente, se realizó la anonimización para el análisis, adjudicándose un código numérico a cada participante.

Variables:

La correspondiente operacionalización de las variables se encuentra en la “Tabla de operacionalización de variables” (Anexo 2).

Las variables contenidas en la tabla evaluaron las siguientes dimensiones: caracterización demográfica, caracterización de la enfermedad y el tratamiento, efectividad y seguridad farmacológica.

La efectividad del tratamiento se evaluó mediante: carga viral (detectable/indetectable), grado

de fibrosis hepática (F0-F4), Índice APRI (Ausencia de fibrosis significativa/Indeterminado/Fibrosis significativa), clasificación de hepatopatía según Score Child-Pugh (A-C), ALT (U/L), AST (U/L), Bilirrubina total (mg/dL), albúmina (g/dL), plaquetas ($10^3/uL$), TP (%), INR. Las mismas fueron evaluadas al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. También se evaluaron las internaciones por descompensación de hepatopatía crónica durante el tratamiento.

En relación con la seguridad del tratamiento las variables consideradas fueron: internaciones en el Hospital de Clínicas durante el período de tratamiento excluyendo las internaciones por descompensación hepática (Si/No), consultas en Policlínica de Gastroenterología del Hospital de Clínicas en las cuales se refiere la presencia de un posible efecto adverso (Si/No), consultas en Emergencia del Hospital de Clínicas durante el período de tratamiento (Si/No). (En caso de ser “Si” en cualquiera de estas 3 variables, se especificará motivo de ingreso/consulta).

Análisis de datos:

Los datos recabados fueron ingresados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel para su análisis correspondiente dependiendo de la variable a estudiar.

Para la descripción de las variables categóricas fueron cuantificadas las frecuencias absolutas y relativas porcentuales. Las variables cuantitativas fueron resumidas a partir de sus medidas de tendencia central y dispersión; media y rango respectivamente.

La ficha de recolección de datos confeccionada fue sustentada por la bibliografía y evaluada por profesionales en la temática.

Aspectos éticos:

El siguiente trabajo se rige por la normativa nacional vigente relativa a la investigación en seres humanos, Decreto 158/019 (22), y Ley de protección de datos personales N° 18.331 (23). Se encuentra registrado en el Ministerio de Salud Pública (registro N° 7158934). Previo a la revisión de historias clínicas se obtuvo el consentimiento de los participantes. El protocolo de la investigación fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital de Clínicas el día 8 de julio del 2022 (Anexo 3).

Las características demográficas de los 43 individuos estudiados se presentan en la **Tabla 1**. Del total de individuos, el sexo masculino presentó la mayor proporción (69.77%).

Con respecto a la raza, la información fue obtenida en 40 individuos, de los cuales el 87.50% eran de raza blanca. La edad media de inicio del tratamiento fue de 51 años (rango 25 - 76 años). Un 64.29% de los individuos residía en Montevideo y Área Metropolitana.

El 11.90% contaba con el Hospital de Clínicas como su centro de referencia.

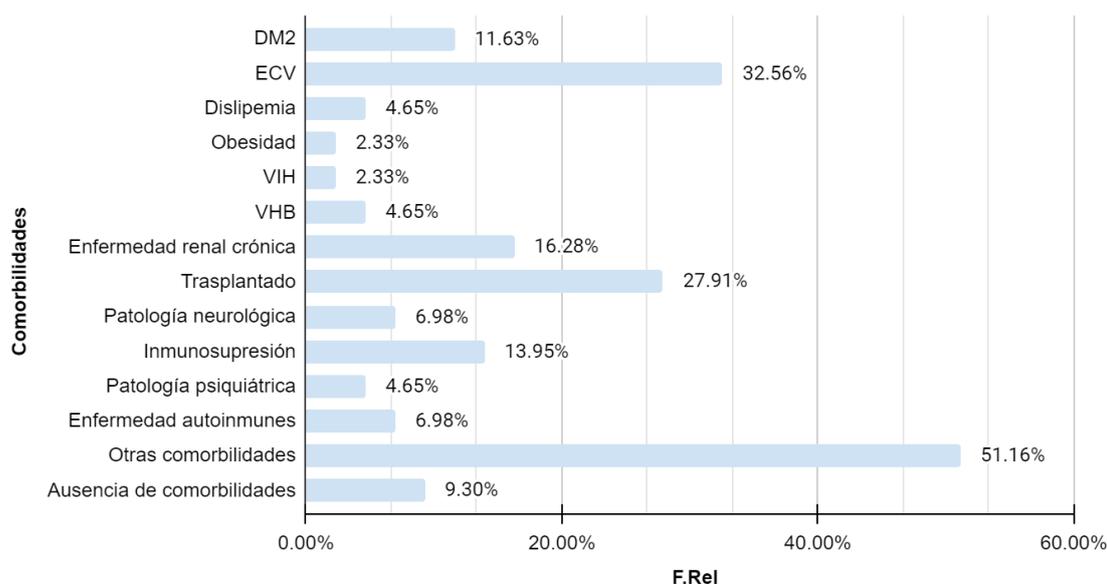
Tabla 1: Caracterización demográfica		
	F.Abs	F.Rel
Sexo	n=43	
Masculino	30	69.77%
Femenino	13	30.23%
Raza	n=40	
Blanca	35	87.50%
Amarilla	4	10.00%
Negra	1	2.50%
S/D= 3 individuos		
Residencia	n=42	
Montevideo y Área Metropolitana	27	64.29%
Interior	15	35.71%
S/D= 1 individuo		
Centro de referencia	n=42	
Hospital de Clínicas	5	11.90%
Otros centros de salud	37	88.10%
S/D= 1 individuo		
<i>F.Abs: Frecuencia absoluta; F.Rel: Frecuencia relativa; S/D: Sin datos.</i>		

En cuanto a las comorbilidades, las más frecuentes fueron: enfermedades cardiovasculares (ECV) (32.56%), trasplantados (27.91%), enfermedad renal crónica (ERC) (16.28%), inmunosupresión (13.95%) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (11.63%). No presentaron comorbilidades cuatro individuos.

Referente a las coinfecciones, se encontró un individuo con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento con terapia antirretroviral (TARV) y dos con infección por virus de la Hepatitis B (VHB).

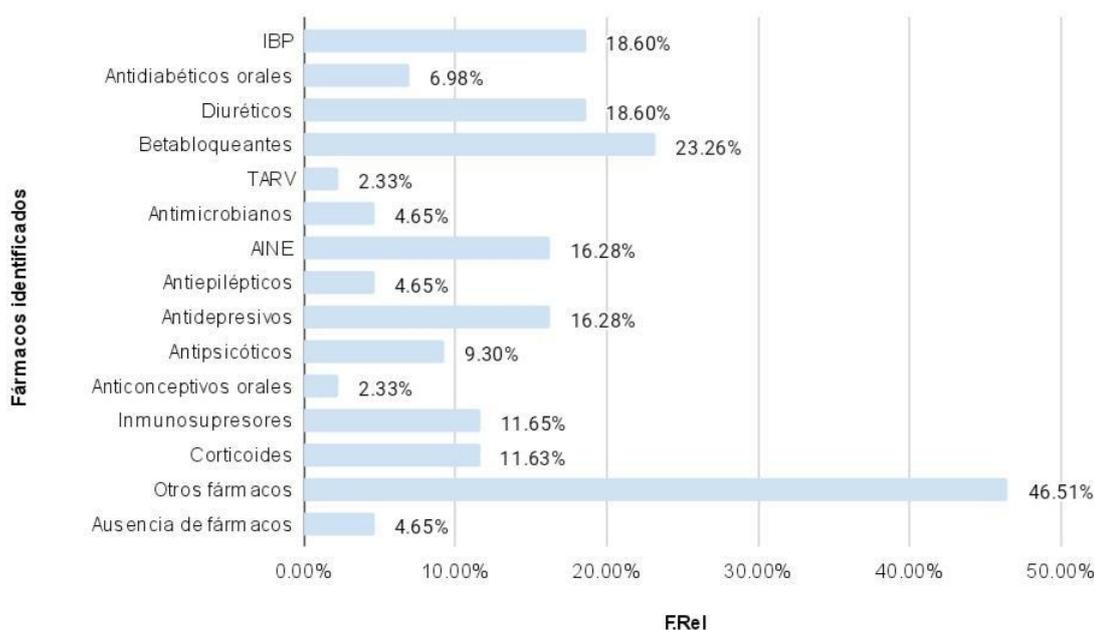
Otras comorbilidades se presentaron en el 51.16% de los individuos, entre ellas se destacan: hemofilia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), gastritis crónica e hipotiroidismo como las más frecuentes dentro de este grupo (**Figura 1**).

Figura 1: Comorbilidades



Los fármacos prescritos con mayor frecuencia fueron betabloqueantes (23.26%), inhibidores de la bomba de protones (IBP) (18.60%), diuréticos (18.60%), antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (16.28%) y antidepresivos (16.28%). Otros fármacos fueron prescritos en el 46.51% de los individuos (**Figura 2**).

Figura 2: Fármacos prescritos concomitantemente a los AAD



Veinte individuos consumían tóxicos previo al inicio del tratamiento con AAD. Las sustancias tóxicas identificadas fueron alcohol (27.91%), tabaco (18.60%), drogas intravenosas (drogas IV) (16.28%), marihuana (13.95%), cocaína (11.63%) y pasta base (2.33%).

Durante el tratamiento se identificó uso de tóxicos en 10 individuos: tabaco (18.60%), marihuana (6.98%), alcohol (4.65%), cocaína (4.65%), drogas intravenosas (2.33%), pasta base (2.33%) y otras (2.33%) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Uso de tóxicos

	Durante el tratamiento con AAD		Previo al tratamiento con AAD		Ausente	
	F.Abs (n=43)	F.Rel	F.Abs (n=43)	F.Rel	F.Abs (n=43)	F.Rel
Alcohol	2	4.65%	12	27.91%	29	67.44%
Marihuana	3	6.98%	6	13.95%	34	79.07%
Cocaína	2	4.65%	5	11.63%	36	83.72%
Pasta Base	1	2.33%	1	2.33%	41	95.35%
Tabaco	8	18.60%	8	18.60%	27	62.79%
Drogas IV	1	2.33%	7	16.28%	35	81.40%
Otros tóxicos	1	2.33%	0	0.00%	42	97.67%

De los 43 individuos estudiados existían registros de los genotipos 1, 2 y 3 en 36 de ellos. El más frecuente fue el 1 (80.56%), seguido por el 3 (16.67%). No se encontró registro del resto de los individuos.

La presencia de cirrosis previo al inicio del tratamiento se constató en el 34.88% de los individuos (**Tabla 3.1**).

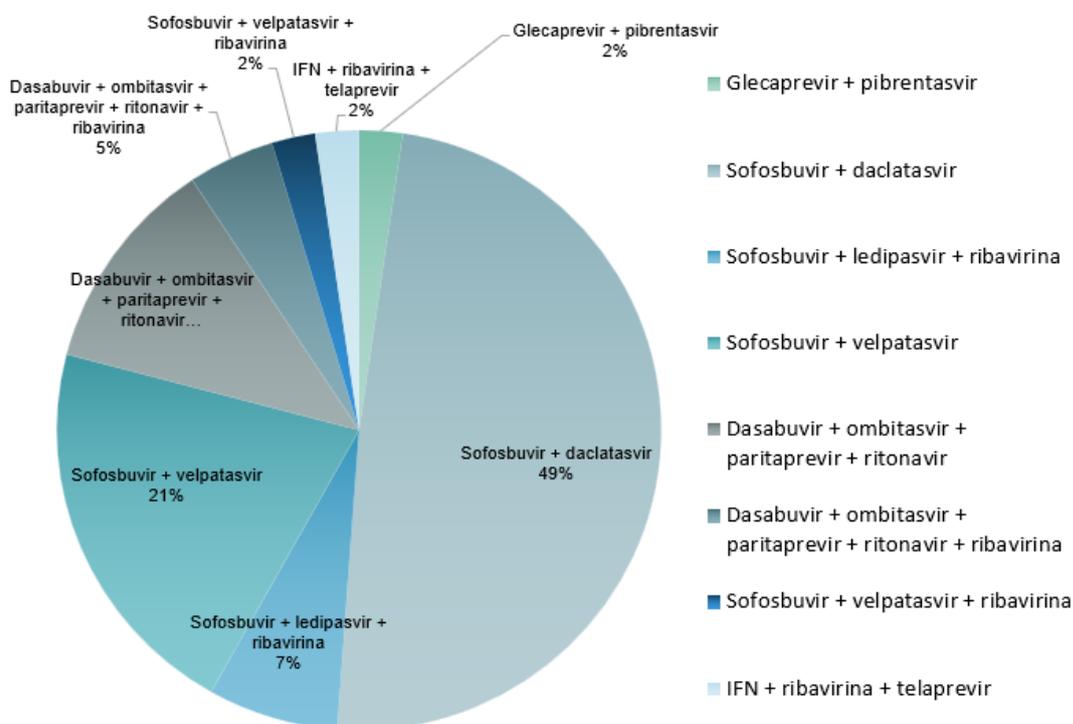
Tabla 3.1 Caracterización de la enfermedad

	F.Abs	F.Rel
Genotipo viral	n=36	
1	29	80.56%
2	1	2.78%
3	6	16.67%
S/D= 7 individuos		
Presencia de cirrosis	n=43	
Sí	15	34.88%
No	28	65.12%

Se encontraron 8 esquemas farmacoterapéuticos prescritos, siendo el más utilizado la combinación a dosis fija de SOF + DCV en un 48.84% de los individuos (**Figura 3**).

La duración del tratamiento fue de 12 semanas en el 88.37% de los casos, y en el resto de los individuos fue de 24 semanas.

Figura 3. Esquema farmacoterapéutico prescrito



De 39 individuos, un 92.31% completó el tratamiento, 2.56% no lo finalizó y 5.13% aún sigue en curso.

Un 23.68% de los individuos recibió tratamiento previo con IFN y RBV, no siendo lograda la RVS. Uno de estos individuos recibió además dasabuvir + ombitasvir + paritaprevir + ritonavir (Tabla 3.2).

Tabla 3.2 Caracterización del tratamiento

	F.Abs	F.Rel
Duración del tratamiento con AAD	n=43	
12 semanas	38	88.37%
24 semanas	5	11.63%
Cumplimiento del tratamiento con AAD	n=39	
Si	36	96.31%
No	1	2.56%
En curso	2	5.13%
S/D= 4 individuos		
Tratamiento previo con INF + RIB	n=38	
Sí	9	23.68%
No	29	76.32%
S/D= 5 individuos		

Las variables vinculadas a la efectividad farmacológica se presentan en las **tabla 4.1** y **tabla 4.2**.

35 individuos del total contaban con carga viral documentada luego de las 12 semanas de

finalizado el tratamiento, siendo indetectable en la totalidad de los casos.

La fibrosis hepática por elastografía se constató en 18 individuos previo al tratamiento, siendo lo más frecuente el grado F0-F1 (38.89%). Finalizado el tratamiento, luego de las 12 semanas no se encontró datos de ningún individuo.

El índice APRI pre-tratamiento se obtuvo en 37 individuos, de los cuales el 62.16% presentó ausencia de fibrosis significativa (APRI <0.7). Luego de 12 semanas de finalizado el tratamiento se obtuvo el índice APRI de 28 individuos, encontrándose ausencia de fibrosis significativa en el 82.14%.

El estadio de hepatopatía, obtenido a través del score Child-Pugh previo al tratamiento, se halló en 36 individuos, de los cuales 91.67% presentaba grado A y 8.33% grado B. Luego de las 12 semanas de finalizado el tratamiento, se obtuvo el estadio de hepatopatía en 23 individuos, encontrando grado A en el 86.96% y en el 13.04% grado B. Se observó que el porcentaje de individuos con estadio de hepatopatía desconocido aumentó desde un 16.28% previo al tratamiento, a un 46.51% luego de 12 semanas finalizado el mismo (**Tabla 4.1**)

Tabla 4.1 Variables de efectividad

	Pre tratamiento		Post tratamiento	
	F.Abs	F.Rel	F.Abs	F.Rel
Carga viral	n=38		n=35	
Indetectable	1	2,63%	35	100%
Detectable	37	97,37%	0	0,00%
	S/D= 5 Individuos		S/D= 8 individuos	
Grado de fibrosis hepática por elastografía	n=18		n=0	
F0-F1	7	38,89%	-	-
F1	3	16,67%	-	-
F2	1	5,56%	-	-
F1-F2	1	5,56%	-	-
F3	2	11,11%	-	-
F4	3	16,67%	-	-
F3-F4	1	5,56%	-	-
	S/D=25 individuos		S/D= 43 individuos	
Índice APRI	n=37		n=28	
Ausencia de fibrosis significativa (<0.7)	23	62,16%	23	82,14%
Indeterminado (0.7-1.5)	6	16,22%	1	3,57%
Fibrosis significativa (>1.5)	8	21,62%	4	14,29%
	S/D= 6 individuos		S/D= 15 individuos	
Estadio de hepatopatía (Child-Pugh)	n=36		n=23	
A	33	91,67%	20	86,96%
B	3	8,33%	3	13,04%
C	0	0,00%	0	0,00%
	S/D=7 individuos		S/D=20 individuos	

En cuanto a la paraclínica sanguínea previa al tratamiento, se obtuvieron los valores de ALT, AST y bilirrubina total en 40 individuos, presentándose los mismos por encima del límite superior de

la normalidad en el 57.50%, 45.00% y 7.50% respectivamente; en tanto los valores de albúmina se recabaron en 38 individuos, estando alterados en el 10.53%.

Luego de 12 semanas de finalizado el tratamiento, se obtuvieron los valores de ALT y bilirrubina total en 31 individuos, hallándose en ambos alterados en el 19.35%. Los valores de AST y albúmina se encontraron en 29 individuos, estando alterados en un 20.69% y 6.90% respectivamente (**Tabla 4.2**).

Tabla 4.2: Variables de efectividad

	Pre tratamiento		Post tratamiento	
	F. Abs	F. Rel	F.Abs	F. Rel
AST alterada	n=40		n=29	
Sí	18	45,00%	6	20,69%
No	22	55,00%	23	79,31%
	S/D=3 individuos		S/D=14 individuos	
ALT alterada	n=40		n=31	
Sí	23	57,50%	6	19,35%
No	17	42,50%	25	80,65%
	S/D=3 individuos		S/D=12 individuos	
Bilirrubina total alterada	n=40		n=31	
Sí	3	7,50%	6	19,35%
No	37	92,50%	25	80,65%
	S/D=3 individuos		S/D=12 individuos	
Albúmina alterada	n=38		n=29	
Sí	4	10,53%	2	6,90%
No	34	89,47%	27	93,10%
	S/D=5 individuos		S/D=14 individuos	

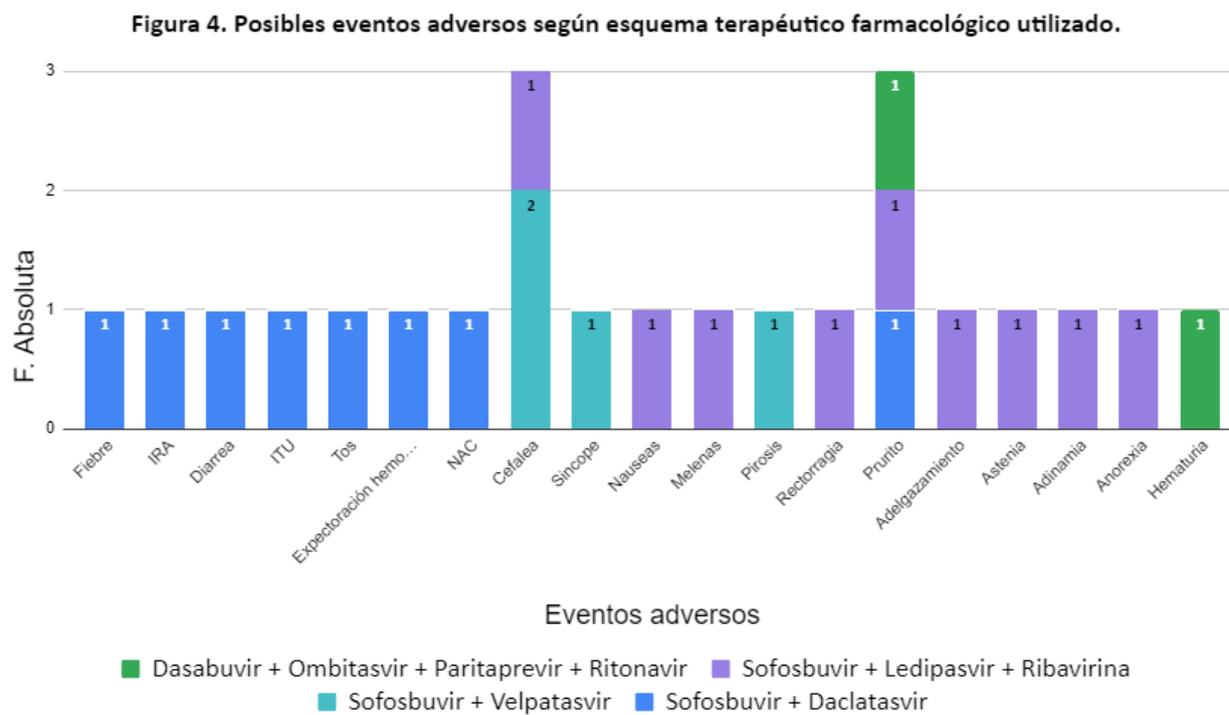
No se detectaron internaciones durante el periodo de tratamiento por descompensación de hepatopatía crónica en los individuos estudiados.

En relación con la seguridad, 2 individuos tuvieron internaciones, 2 tuvieron consultas en Emergencia y 9 consultaron durante controles en Policlínica de Gastroenterología, todos ellos por posibles eventos adversos.

Los motivos de ingreso identificados fueron una Neumonía Aguda Comunitaria (NAC) complicada con derrame pleural, fiebre e insuficiencia renal aguda y diarrea por Campylobacter.

Con respecto a las consultas en Policlínica de Gastroenterología por eventos adversos, los motivos de consulta más frecuentes fueron cefaleas (3 individuos) y prurito (2 individuos). Con menor frecuencia fueron referidos: fiebre, melenas, náuseas, rectorragia, pirosis, hematuria, adelgazamiento, astenia y anorexia.

Los motivos de consulta en Emergencia fueron diarrea, tos, expectoración hemoptoica y síncope (Figura 4).



De aquellos individuos que se dispuso de datos, todos lograron una RVS al cabo de 12 semanas, independientemente de las comorbilidades, esquema terapéutico y eventuales interacciones documentadas.

Se observó un aumento de la proporción de individuos con ausencia de fibrosis significativa posterior al tratamiento, a expensas de una disminución del porcentaje de individuos con índice de APRI indeterminado o fibrosis significativa. A su vez, la proporción de individuos con parámetros paraclínicos alterados de lesión (ALT y AST) y función (albúmina) disminuyó luego del tratamiento, salvo la bilirrubina total donde hubo un aumento del porcentaje de individuos con valores alterados. Esto último puede estar asociado a los esquemas que incluyen Viekira® y SOF ya que está descrito que ambos pueden provocar aumentos en la bilirrubina total (12, 15).

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos encontrados coinciden con los reportados en otros estudios de farmacovigilancia en el mundo (24). La mayoría fueron asociados al esquema SOF + LDV + RBV, y en segundo lugar al esquema SOF + DCV. Además, se encontró un individuo con un plan terapéutico previo con Viekira® que debió suspenderse por presentar alta tasa de diarrea. Tras la resolución del cuadro se planteó un nuevo esquema con SOF + VEL que culminó sin eventos adversos. Es importante destacar que no se encontraron eventos adversos severos durante la terapéutica.

Los tratamientos concomitantes a los AAD fueron pasibles de evaluación de interacciones farmacológicas mediante la aplicación web previamente mencionada. Se encontraron dos potenciales interacciones. Una de ellas entre DCV y dexametasona, que requirió ser sustituida por prednisona. En otro caso fue detectada una potencial interacción entre claritromicina y dipirona con DCV en un individuo internado por NAC durante el tratamiento, el cual fue monitorizado clínicamente sin necesidad de modificaciones en su dosificación, logrando la RVS. En ambos casos la potencial interacción se da por inducción (en el caso de dexametasona y dipirona) e inhibición (en el caso de claritromicina) de la enzima CYP3A4 responsable de metabolizar DCV, pudiendo afectar así su concentración plasmática (11).

De los 6 genotipos existentes se identificaron el 1, 2 y 3. Su frecuencia coincide con la epidemiología local y mundial (4).

Se hallaron 8 esquemas terapéuticos diferentes en el periodo de 2011-2022. Esto se debe a que nuevas estrategias antivirales fueron incorporadas a través de los años. El esquema terapéutico más frecuentemente hallado (SOF + DCV) coincide con el tratamiento de primera línea

planteado por las guías internacionales (1, 25, 26). Dicho esquema fue incluido por el FNR en 2019 para todos los individuos con infección por el VHC sin importar el estadio de la enfermedad ni el genotipo, coincidiendo cronológicamente con los hallazgos obtenidos. La incorporación de genéricos (SOF + DCV) ha permitido mayor accesibilidad a la población con VHC a los AAD, asegurando de esta manera junto con el tamizaje precoz el inicio de tratamientos de forma oportuna, pudiendo así contribuir a su erradicación.

Previo a la incorporación de SOF + DCV, en 2018, la formulación más prescrita fue SOF + VEL, disponible como esquema pangenotípico en ese entonces, además de Viekira® con o sin RBV, dirigido únicamente para el genotipo 1 (27).

En los individuos con ERC se recomienda actualmente el esquema que incluye GLE/PIB. Se encontraron 5 individuos con ERC y solo uno de ellos fue tratado con dicha combinación. El resto recibió SOF + DCV, SOF + VEL, Viekira® y Viekira® + RBV; a pesar de estar disponible GLE/PIB en dicho periodo a excepción de aquellos que recibieron Viekira® o Viekira® + RBV previo al 2019 (9).

En estos individuos con ERC no se dispuso de la tasa de filtrado glomerular, si bien aquellos con filtrado glomerular menor a 30 mL/min/1.73m² tienen indicación formal de la combinación GLE/PIB las otras combinaciones no se encuentran formalmente contraindicadas (1). En estos se ha de asegurar una estricta monitorización clínica y paraclínica en vista a los eventuales eventos adversos (2). Otra de las limitantes es la accesibilidad a GLE/PIB dado su alto precio y, por ende, la falta de genéricos a nivel nacional.

Todos los individuos recibieron un plan terapéutico de 12 semanas, a excepción de 5 con indicación de tratamiento por 24 semanas ya que presentaban cirrosis y genotipos 1 y 3 (1, 4).

Se constató una amplia heterogeneidad en cuanto a los parámetros clínicos y paraclínicos humorales previo al tratamiento. Uno de los aspectos a destacar es que en los últimos años el inicio del tratamiento se realiza en etapas más precoces de la enfermedad. Esto denota la importancia del screening y la captación precoz permitiendo un tratamiento temprano y contribuyendo a la preservación anatomofuncional hepática (1).

Las comorbilidades más frecuentemente identificadas coinciden con los datos de la región y el mundo (1).

En cuanto a las coinfecciones se encontró un individuo con VIH y dos con VHB. Esto determina un mayor riesgo para la progresión del VHC, así como de las comorbilidades previamente

mencionadas (1, 2). A pesar de ello, estos individuos lograron la curación de la infección por VHC y no se constató reactivación del VHB ni alteraciones en el estado inmunitario del individuo con VIH.

Se observó una disminución de número de individuos con consumo activo de tóxicos durante el tratamiento, siendo una variable importante dado que la ingesta de estas sustancias promueve la lesión hepática y progresión de la enfermedad, así como también condiciona la adherencia al tratamiento y potenciales interacciones farmacológicas.

A partir de los resultados se observó que la mayoría de los individuos estudiados residían en Montevideo y Área Metropolitana. Sin embargo, sólo una minoría de estos contaban con el Hospital de Clínicas como su centro de referencia. Aquí se encuentra una de las limitantes más importantes del estudio debido a la imposibilidad de acceso a los registros en otras instituciones en Montevideo y el interior del país. Se destaca así la importancia de un Sistema Nacional Integrado de Salud.

No se dispuso datos de la totalidad de los individuos luego de las 12 semanas de finalizado el tratamiento en cuanto a parámetros humorales y grado de fibrosis por elastografía. Esto puede deberse a distintos motivos. Por un lado, se incluyeron individuos con el tratamiento finalizado recientemente y otros que aún siguen en curso. En algunos casos no se dispuso de información luego de iniciado el tratamiento, pudiendo estar relacionado a pérdida de seguimiento por asistencia en otros centros, o atribuido a la falta de seguimiento clínico durante la pandemia por COVID-19.

Los aspectos mencionados limitan la monitorización terapéutica de los individuos, siendo elementos claves para conocer la efectividad y seguridad de los tratamientos implementados.

También se considera la necesidad de optimizar la información disponible para los profesionales de la salud sobre la importancia del seguimiento continuo durante el tratamiento y luego de finalizado el mismo, así como también la notificación de posibles eventos adversos.

La totalidad de individuos que recibieron AAD lograron la RVS independientemente del plan terapéutico, comorbilidades, fármacos concomitantes, uso de tóxicos y estadio de la enfermedad.

No se constataron eventos adversos mayores. Los reportados coinciden con los eventos identificados a nivel internacional.

La ficha de recolección de datos elaborada permitió obtener la mayoría de los elementos necesarios para el seguimiento de los individuos, contando con limitaciones propias del registro de los datos tanto clínicos como paraclínicos.

Estos resultados apoyan la importancia del screening y el tratamiento precoz de la enfermedad por VHC, asegurando la accesibilidad a los AAD.

1. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas de infección crónica por el virus de la hepatitis C. Washington, D.C.: PAHO; 2018. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49680>
2. Dra. Victoria Mainardi, Dra. Daniela Olivari, Dr. Josemaría Menéndez, Lic. Enf. Claudia Montaña, Br. Federico Echeverría. Guía nacional para el abordaje de las hepatitis B y C en los distintos niveles de atención [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/MSP_GUIA_NACIONAL_HEPATITIS_VIRALES_B_Y_C_TOMO_02_DIGITAL.pdf
3. Cabezas J, Llerena S, Menéndez S, Martín CA, García JC. Hepatitis por el virus C. Medicine [Internet]. 2016;12(9):484–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.04.002>
4. Fondo Nacional de Recursos. “Tratamiento de la Infección por el Virus de la Hepatitis C. Normativa De Cobertura [Internet]. 2022. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hepatisc.pdf
5. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica. 13o Edición. McGraw-Hill Interamericana; 2019.
6. Kadla SA, Dar MA, Shah NA, Khan BA, Shah AI, Pathania R, et al. Outcome of hepatitis C patients in a community with predominant genotype 3 with standard-of-care treatment before and after advent of direct-acting antivirals: A retrospective-cum-prospective study. Indian J Pharmacol [Internet]. 2020 [citado el 23 de mayo de 2022];52(5):372–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijp.IJP_516_18
7. Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Pegasys, 180 microgramos, solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. Aemps.es. [citado el 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02221008/FT_02221008.html
8. Calleja JL, Bermúdez Á, Camacho Á, Cárdenas F, Fernández S, de Juan J, et al. Optimización en el abordaje multidisciplinar del paciente con hepatitis C en la era de los antivirales de acción directa. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019;42:8–13. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5705\(20\)30182-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0210-5705(20)30182-5)
9. Ordenanza N° 1.257/019 Modificación Formularios Terapéuticos [Internet]. Ministerio de Salud Pública. [citado el 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-1257019-modificacion-formularios-terapeuticos>
10. Farmanuario [Internet]. Farmanuario. 2014 [citado el 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://farmanuario.com/>
11. Liverpool HEP interactions [Internet]. Hep-druginteractions.org. [citado el 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.hep-druginteractions.org/>
12. Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Sovaldi 400 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Aemps.es. [citado el 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113894001/FT_113894001.html
13. Spain VV. Daclatasvir [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2019 [citado el 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-daclatasvir-i05ap07-us>
14. Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Maviret 100mg/40 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Aemps.es. [citado el 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171213001/FT_1171213001.html
15. Spain VV. Viekira pak comprimido recubierto [Internet]. Vademecum. 2018 [citado el 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-viekira-pak-comprimido-recubierto-y-comprimido-recubierto+-uruguay-i05ap52-1459255-uy_1

16. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis [Internet]; Ginebra: WHO; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC recommendations for hepatitis C screening among adults - United States, 2020. MMWR Recomm Rep [Internet]. 2020;69(2):1-17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6902a1>
18. Younas S, Mukhtar H, Gohar UF, Alsrhani A, Alzahrani B, Junaid K, et al. Diagnostic approach to elucidate the efficacy and side effects of direct-acting antivirals in HCV infected patients. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2021;15(10):1489-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.12912>
19. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Farmacología humana. 6ta edición. Barcelona, España: Elsevier Masson; 2014.
20. Ahmed EI, Abdel Wahed WY, Hassan EA, Ahmed TI. Study of adverse drug effects of direct-acting antivirals for chronic HCV infection at Fayoum Governorate, Egypt - A pharmacovigilance study. Curr Drug Saf [Internet]. 2018;13(3):187-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1574886313666180716111529>
21. Sicras Mainar A, Navarro Artieda R, Hernández I, Morillo R. Prevalencia de las potenciales interacciones medicamentosas entre los antivirales de acción directa pan genotípicos y la medicación concomitante asociada a los pacientes con infección del virus de la hepatitis C crónica en España. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019;42(8):465-75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.03.014>
22. Aprobación del proyecto elaborado por la comisión nacional de ética en investigación vinculada a la dirección general de la salud, referida a la investigación en seres humanos, Decreto n.º 158/019 (2019) (República Oriental del Uruguay). <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/158-2019>
23. Ley de protección de datos personales, Ley n.º 18331 (2008) (República Oriental del Uruguay). <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/18331-200>
24. Hayes KN, Burkard T, Weiler S, Tadrous M, Burden AM. Global adverse events reported for direct-acting antiviral therapies for the treatment of hepatitis C: an analysis of the World Health Organization VigiBase. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1):e1017-e1021. doi: 10.1097/MEG.0000000000002173. PMID: 33883523; PMCID: PMC8734625.
25. José Luis Calleja, Juan Antonio Pineda, Xavier Fornas, Antonio Rivero, Juan Macías, Marina Berenguer, María Buti, José Antonio Carrión, Inmaculada Fernández, Federico García, Miguel García Deltoro, Rafael Granados, Luis Morano. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C [Internet]. 2018. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-seimc_AEEH-dc-2018-HepatitisC.pdf
26. The American Association for the Study of Liver Diseases and The Infectious Diseases Society of America. AASLD-IDSA HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Last updated: January 21, 2021 (www.hcvguidelines.org).
27. Ampliación de coberturas [Internet]. Gub.uy. [citado el 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: http://www.fnr.gub.uy/noticia_coberturas_2018

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a las personas que nos brindaron su apoyo y colaboración en la elaboración de este proyecto.

Queremos agradecer a la ex Prof. Ana Paula Della Santa por acompañarnos desde el inicio del proyecto, transmitiendo sus conocimientos, experiencia y consejos para la redacción de la monografía.

También queremos agradecer a la Prof. Adj. Guadalupe Herrera del Departamento de Métodos Cuantitativos de la Facultad de Medicina-UdelaR por estar a disposición del equipo durante el proceso, abordando nuestras dudas en cuanto al análisis de datos.

Por otro lado, queremos agradecer a la Clínica de Gastroenterología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, quienes nos recibieron en el servicio y nos brindaron sus herramientas. Un especial agradecimiento a la Dra. Martina Bañales por recibirnos y guiarnos dentro del servicio.

Para finalizar, queremos mencionar al Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela. En especial a nuestros tutores Prof. Adj. Dra. Stephany Viroga, Asistente Dr. Federico Garafoni y Asistente Dra. Maite Inthamoussu, quienes recibieron nuestro trabajo durante el proceso y supieron guiarnos contribuyendo a mejorar la calidad de la monografía.

Anexo 1: Ficha de recolección de datos

CARACTERIZACIÓN DEMOGRÁFICA

Código identificador:

Sexo SF / SM	Edad:	Raza: Afro o Negra <input type="checkbox"/> Blanca <input type="checkbox"/> Mestiza <input type="checkbox"/> / Indígena <input type="checkbox"/> / Amarilla <input type="checkbox"/> / Otro <input type="checkbox"/> (Especificar).....	Lugar de residencia: <input type="checkbox"/> Montevideo y Área Metropolitana <input type="checkbox"/> Interior	Centro de referencia: Hospital de clínicas <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> (Especificar)
------------------------	--------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Comorbilidades:	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes Mellitus • Enfermedad cardiovascular • Dislipemia • Obesidad • Enfermedad Renal Crónica 	<ul style="list-style-type: none"> • VIH • VHB • Trasplante • Inmunosupresión • Patología psiquiátrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad autoinmune • Patología neurológica • Otras hepatopatías crónicas • Sin comorbilidades
	<ul style="list-style-type: none"> • Otras comorbilidades (especificar)..... 		

Fármacos identificados:	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la bomba de protones • Antidiabéticos orales • Anticoagulantes directos • Diuréticos • Betabloqueantes • Hipolipemiantes • TARV • Antiinflamatorios no esteroideos • Antiepilépticos 	¿Cuál?	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos • Antipsicóticos • Hierro vía oral • Anticonceptivos orales • Antimicrobianos • Inmunosupresores • Corticoides • Ausencia de fármacos • Otros fármacos (especificar) 	¿Cuál?
--------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------

Uso de tóxicos:			
(Indicar con una cruz el tipo de consumo para cada sustancia en relación con el tratamiento con AAD)	Durante el tratamiento	Previo al tratamiento	Ausente
Marihuana			
Cocaína			
Pasta base			
Drogas IV			
Alcoholismo			
Tabaco			

	Otros: ¿Cuáles?
--	-----------------

CARACTERIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y EL TRATAMIENTO

Fecha (año) del diagnóstico:		Genotipo del VHC:	1 <input type="checkbox"/> / 2 <input type="checkbox"/> / 3 <input type="checkbox"/> / 4 <input type="checkbox"/> / 5 <input type="checkbox"/> / 6 <input type="checkbox"/>
-------------------------------------	--	--------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Presencia de cirrosis	Sí <input type="checkbox"/> / No <input type="checkbox"/>
------------------------------	-----------------------------------------------------------

Tratamiento farmacoterapéutico previo con INF + RBV	Sí <input type="checkbox"/> / No <input type="checkbox"/>
------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------

Fecha (año) de inicio del <u>último</u> tratamiento con AAD	
--------------------------------------------------------------------	--

Esquema farmacoterapéutico prescrito	<ul style="list-style-type: none"> • Daclatasvir. • Glecaprevir + pibrentasvir • Sofosbuvir • Sofosbuvir + daclatasvir. • Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir • Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Ribavirina • Sofosbuvir + Velpastasvir + Ribavirina • IFN + Ribavirina + Telaprevir • Sofosbuvir + ledipasvir. • Sofosbuvir + velpatasvir • Glecaprevir + Pibrentasvir + Sofosbuvir. • Otro (especificar):
---------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Duración del tratamiento con AAD	<ul style="list-style-type: none"> • 12 semanas • 16 semanas • 24 semanas • Otro (especificar):
-----------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Cumplimiento del tratamiento con AAD	Tratamiento completo: <input type="checkbox"/> Si / <input type="checkbox"/> No / <input type="checkbox"/> En curso En caso de marcar "no" ¿Cuánto tiempo recibió el tratamiento?
---------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

EFFECTIVIDAD FARMACOLÓGICA

	Inicio del tratamiento con AAD	12 Semanas post tratamiento con AAD										
Carga Viral	<ul style="list-style-type: none"> • Detectable • Indetectable 	<ul style="list-style-type: none"> • Detectable • Indetectable 										
Grado fibrosis hepática por elastografía:	<table border="1"> <tr> <td>F0</td> <td>F1</td> <td>F2</td> <td>F3</td> <td>F4</td> </tr> </table>	F0	F1	F2	F3	F4	<table border="1"> <tr> <td>F0</td> <td>F1</td> <td>F2</td> <td>F3</td> <td>F4</td> </tr> </table>	F0	F1	F2	F3	F4
F0	F1	F2	F3	F4								
F0	F1	F2	F3	F4								
Índice APRI:	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de fibrosis significativa (<0.7) • Indeterminado (0.7-1.5) • Fibrosis significativa (>1.5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de fibrosis significativa (<0.7) • Indeterminado (0.7-1.5) • Fibrosis significativa (>1.5) 										
Clasificación hepatopatía según Score Child Pugh:	<table border="1"> <tr> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> </table>	A	B	C	<table border="1"> <tr> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> </table>	A	B	C				
A	B	C										
A	B	C										
Paraclínica sanguínea:	ALT (U/L): AST (U/L): Bilirrubina total (mg/dL): Albúmina (g/dL): Plaquetas (10 ³ /uL): TP (%): INR:	ALT (U/L): AST (U/L): Bilirrubina total (mg/dL): Albúmina (g/dL): Plaquetas (10 ³ /uL): TP (%): INR:										

Internaciones por descompensación de hepatopatía crónica durante el tratamiento	Nº:
	Motivo de internación:

SEGURIDAD FARMACOLÓGICA

Seguridad farmacológica (Eventos adversos)	Internaciones durante el período de tratamiento (excluyendo las internaciones por descompensación hepática) Si <input type="checkbox"/> /No <input type="checkbox"/> Motivos de consulta
	Consultas en policlínica de gastroenterología en las cuales se refiere la presencia de un posible evento adverso Si <input type="checkbox"/> /No <input type="checkbox"/> Motivo de consulta
	Consultas en Emergencia durante el periodo de tratamiento Si <input type="checkbox"/> /No <input type="checkbox"/> Motivo de consulta

Anexo 2: Tabla de operacionalización de variables

Dimensiones	Definición conceptual	Variables	Definición operacional:	Medición
Caracterización de la población				
Demográficas	Características demográficas de interés en la población tratada para hepatitis C con AAD	Edad	Años cumplidos al inicio del tratamiento	Cuantitativa continua en escala de razón
		Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre de la mujer.	Cualitativa nominal: Hombre/ Mujer
		Lugar de residencia	Lugar en que la persona vive durante el tratamiento	Cualitativa nominal: Montevideo y Área Metropolitana/ Interior
		Raza	Grupo de personas que comparten características físicas como el color de la piel o rasgos faciales	Cualitativa nominal: Negra/ Blanca/ Mestiza / Indígena / Amarilla/ Otros (se especificará)
		Centro de referencia	Policlínica u hospital que figura en la historia clínica como centro de salud al que asiste habitualmente	Cualitativa nominal: Hospital de Clínicas/ Otros centros de salud (se especificará)
Comorbilidades	Presencia de 1 o más enfermedades además de la infección por el VHC.	Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Enfermedad cardiovascular (ECV)	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Dislipemias	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Obesidad	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Infección por VIH	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Infección por VHB	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Enfermedad renal crónica (ERC)	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Trasplantado	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Patología neurológica	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Inmunosupresión	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Patología psiquiátrica	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia

		Enfermedades autoinmunes	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Otras hepatopatías crónicas	Diagnóstico consignado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Presencia/ Ausencia
		Otras comorbilidades	Otras enfermedades concomitantes que no hayan sido mencionadas previamente.	Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Ausencia de comorbilidades	Ausencia de enfermedades excepto la infección por el VHC	Cualitativa nominal: Si/ No
Fármacos identificados	Algún otro fármaco prescripto además de los AAD para hepatitis C que se encuentre registrado en la historia clínica	Inhibidores de la bomba de protones		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Antidiabéticos orales		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Anticoagulantes directos		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Diuréticos		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Beta bloqueantes		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Hipolipemiantes		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Tratamiento antirretroviral (TARV)		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Antimicrobianos		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Antiepilépticos		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Antidepresivos		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Antipsicóticos		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Anticonceptivos orales		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Hierro (vía oral)		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
Inmunosupresores		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No		
Corticoides		Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No		

		Otros fármacos	Prescripción de otros fármacos que no hayan sido mencionados previamente	Cualitativa nominal: Si (Se especificará)/ No
		Ausencia de fármacos	Sin registro de fármacos prescritos en la historia clínica, excepto los AAD para hepatitis C	Cualitativa nominal: Si/ No
Uso de tóxicos	Consumo de sustancias nocivas.	Alcohol	Registrado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Durante el tratamiento con AAD/ Previo al tratamiento con AAD)/ Ausente
		Marihuana	Registrado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Durante el tratamiento con AAD/ Previo al tratamiento con AAD)/ Ausente
		Cocaína	Registrado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Durante el tratamiento con AAD/ Previo al tratamiento con AAD)/ Ausente
		Pasta base	Registrado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Durante el tratamiento con AAD/ Previo al tratamiento con AAD)/ Ausente
		Tabaco	Registrado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Durante el tratamiento con AAD/ Previo al tratamiento con AAD)/ Ausente
		Drogas intravenosas	Registrado en la historia clínica por el médico tratante.	Cualitativa nominal: Durante el tratamiento con AAD/ Previo al tratamiento con AAD)/ Ausente
		Otros tóxicos	Otros tóxicos que no hayan sido mencionadas previamente	Cualitativa nominal: Durante el tratamiento con AAD (se especificará)/ Previo al tratamiento con AAD (se especificará)/ Ausente
Caracterización de la enfermedad y el tratamiento				
Fecha de diagnóstico			Año del diagnóstico de la enfermedad por el VHC, consignada en la historia clínica	Cuantitativa continua (se especificará)
Genotipo del VHC	Clasificación del tipo de variante presente en una ubicación determinada en el genoma del VHC		Tipo de genotipo viral. Se categorizan del Genotipo 1-6.	Cualitativa categórica. Se especificará genotipo.
Presencia de cirrosis	Registrado en la historia clínica por el médico tratante previo al inicio del tratamiento			Cualitativa nominal: Si/ No
Tratamiento farmacoterapéutico previo con INF + RBV	Tratamiento farmacológico previo al actual para la infección por el VHC en base a la combinación de Peginterferón alfa-2a (INF) + Ribavirina (RBV), registrado en la historia clínica.			Cualitativa nominal: Si/ No.

Fecha de inicio del último tratamiento con antivirales de acción directa (AAD)			Año en el que se comenzó el último tratamiento con AAD para tratar la infección por el VHC, consignada en la historia clínica	Cuantitativa continua (se especificará)
Esquema farmacoterapéutico prescrito	Último esquema terapéutico en base a antivirales de acción directa para la infección por el VHC, registrado en la historia clínica.			Cualitativa nominal: -Daclatasvir/ Glecaprevir + Pibrentasvir/ - Sofosbuvir/ Sofosbuvir + Daclatasvir/ -Sofosbuvir + Ledipasvir/ -Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirina/ -Sofosbuvir + Velpatasvir/ -Glecaprevir + Pibrentasvir + Sofosbuvir/ - Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir/ -Dasabuvir + Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Ribavirina/ -Sofosbuvir + Velpatasvir + Ribavirina/ -IFN + Ribavirina + Telaprevir
Duración del tratamiento con AAD	Indicación del tiempo de duración del último esquema farmacológico prescrito		Tiempo medido en semanas	Cuantitativa continua: 12 semanas/ 16 semanas/ 24 semanas/ Otro (se especificará)
Cumplimiento del tratamiento con AAD	Tratamiento completo: Cumple con la posología indicada por el médico tratante.	Tratamiento completo.		Cualitativa nominal. Si / No / En curso. En caso de ser "no" especificar el número de semanas que recibió el tratamiento
Efectividad farmacológica				
Efectividad farmacológica	Refiere a cuán bien funciona el último esquema farmacoterapéutico prescrito en la vida real a través de diferentes parámetros biológicos.	Carga viral	Es la detección del VHC en una muestra de sangre al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento.	Cualitativa ordinal. Detectable/ Indetectable
		Grado de fibrosis hepática por elastografía	Obtenido mediante Elastografía hepática. Clasificación en 5 estadios según la escala METAVIR, del F0-F4, al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento.	Cualitativa ordinal. Presencia/ Ausencia. Especificar el estadio.
		Índice APRI	Marcador para la predicción de fibrosis hepática calculado a partir de la relación entre la AST (U/L) y el recuento plaquetario ($\times 10^9$) al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Para su estimación se empleó la calculadora del sitio https://www.hepatitisc.uw.edu	Cualitativa ordinal: Ausencia de fibrosis significativa (<0,70)/ Indeterminado (0,70-1,50)/ Fibrosis significativa (>1,50)
		Estadio de hepatopatía	Estadio a partir del score de Child-Pugh. Se clasifica de la A-C. Se estadificará a los individuos al inicio y a las 12 semanas de finalizado tratamiento. Para su estimación se empleó la calculadora del sitio https://www.rccc.eu/calculadoras/CHILD.html	Cualitativa ordinal: A/ B/ C
		Alanina aminotransferasa (ALT)	Medición de ALT (U/L) en una muestra sanguínea al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento.	Cualitativa ordinal: Alterado (>33,00 U/L)/ No alterado ($\leq 33,00$ U/L)
		Aspartato aminotransferasa (AST)	Medición de AST (U/L) en una muestra sanguínea al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento.	Cualitativa ordinal: Alterado (>32,00 U/L)/ No alterado ($\leq 32,00$ U/L)

		Bilirrubina total	Concentración de bilirrubina total (mg/dL) en una muestra sanguínea al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento.	Cualitativa ordinal: Alterado (>1.20 mg/dL)/ No alterado (≤1,20 mg/mL)
		Albuminemia	Concentración de albúmina (mg/dL) en una muestra sanguínea al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento.	Cualitativa ordinal: Alterado (>5,20 g/dL)/ No alterado (≤5,20 g/dL)
		Plaquetas	Recuento plaquetario (x10 ³ /uL) en una muestra sanguínea al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Valores se emplearán para el cálculo del índice APRI.	Cuantitativa continua en escala de razón. Se especificarán los valores.
		Tiempo de protrombina (TP)	Tiempo de protrombina (%) en una muestra sanguínea al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Valores se emplearán para el cálculo del score de Child-Pugh.	Cuantitativa continua en escala de razón. Se especificarán los valores.
		Índice internacional normalizado (INR)	INR en una muestra sanguínea al inicio y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento. Valores se emplearán para el cálculo del score de Child-Pugh.	Cuantitativa continua en escala de razón. Se especificarán los valores.
		Internaciones durante el periodo de tratamiento por descompensación de hepatopatía crónica	Número y motivo de internación por complicaciones clínicas asociadas a la hipertensión portal y a la insuficiencia hepatocítica avanzada: ascitis, hemorragia digestiva alta y encefalopatía hepática	Cuantitativa discreta. Se especificará el motivo de internación

Seguridad farmacológica

Seguridad farmacológica	Refiere a la presencia de eventos adversos como consecuencia del último esquema terapéutico farmacológico prescrito.	Internaciones en el Hospital de Clínicas durante el período de tratamiento excluyendo las internaciones por descompensación hepática		Cualitativa nominal Si/No. En caso de ser "si" se especificará motivo de ingreso.
		Consultas en Policlínica de Gastroenterología del Hospital de Clínicas en las cuales se refiere la presencia de un posible evento adverso.		Cualitativa nominal Si/No. En caso de ser "si" se especificará motivo de consulta.
		Consultas en la emergencia del Hospital de Clínicas durante el período de tratamiento.		Cualitativa nominal Si/No. En caso de ser "si" se especificará motivo de consulta.

Anexo 3: Aprobación Comité de Ética

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
HOSPITAL DE CLÍNICAS
"DR. MANUEL QUINTELA"
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE COMISIONES
COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Montevideo, 8 de Julio de 2022

Se transcribe resolución del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de fecha 8 de Julio de 2022

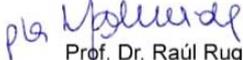
En relación al proyecto presentado por la el Departamento de Farmacología

"Farmacovigilancia del tratamiento antiviral de la Hepatitis C en el Hospital de Clínicas desde el 2011 al 2021."

Investigadores responsables: Bres. Milena Craigdallie, Ana Lucía Curbelo, Lucía Dalla, Pierina Debenedetti, Agustín Della Santa, Ana Laura Pucciano
Tutores: Dres. Stephanie Viroga, Federico Garafoni, Maite Inthamoussu

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital de Clínicas resuelve aprobar la Enmienda de este proyecto en esta Institución.

La aprobación otorgada por este Comité de Ética es desde el 8 de Julio de 2022 hasta la fecha de finalización del mismo.


Prof. Dr. Raúl Ruggia
Coordinador del Comité de Ética de la Investigación