

Importancia de la adherencia al tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C

N. Rudi Sola, A. Estefanell Tejero

Farmacéuticas adjuntas. Servicio de Farmacia. Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí. Sabadell (Barcelona)

RESUMEN

En los últimos años se ha desarrollado un gran número de antivirales de acción directa para el control del virus de la hepatitis C (VHC), lo que ha incrementado las opciones terapéuticas de los pacientes. Paralelamente a la evolución en el tratamiento, la importancia de la adherencia ha ido en aumento, generándose cambios en su definición y modificándose ostensiblemente los puntos de corte que definen una correcta adherencia. Se ha demostrado que los factores que disminuyen la adherencia durante los tratamientos de la hepatitis C son los siguientes: enfermedad hepática severa, haber realizado tratamiento previamente, niveles bajos de hemoglobina, patología psiquiátrica, genotipo 1, consumo activo de drogas, baja calidad de vida, restricciones alimentarias, efectos adversos e interacciones. Debido a la alta tasa de mutación del VHC, una adherencia subóptima puede provocar una resistencia viral y, por tanto, una pérdida de respuesta, lo que conlleva un problema de salud pública, además de las complicaciones postratamiento. Sería interesante conocer a priori qué pacientes van a ser poco adherentes y por qué razones, con el fin de priorizar estrategias para mejorar su adherencia.

Palabras clave: Adherencia, hepatitis C, tratamiento.

ABSTRACT

Importance of adherence in the treatment of chronic hepatitis virus C

In recent years a large number of direct-acting antivirals have been developed for the control of hepatitis C virus (HCV), increasing treatment options for patients. Alongside evolution in treatment, there has been an increase in the importance of adherence, causing changes in definition and considerably altering the the cut-off points that define proper adherence. It has been proven that the factors contributing to poor adherence during the treatment of hepatitis C are: severe hepatic disease, having previously completed treatment, low levels of haemoglobin, psychiatric conditions, genotype 1, active drug consumption, low quality of life, dietary restrictions, adverse effects and interactions. Due to the high rate of HCV mutation, suboptimal adherence can lead to viral resistance and there for a loss of response, translating in to a public health issue, as well as resulting in post-treatment complications. It would be convenient to know in advance which patients will be adherent and why, in order to prioritise strategies to improve adherence in those cases.

Keywords: Adherence, hepatitis C, treatment.

Introducción

La falta de adherencia al tratamiento es un problema prevalente y relevante en la práctica clínica, sobre todo en las enfermedades crónicas. Se estima que un 20-50% de los pacientes no toma correctamente la medicación¹, aunque este porcentaje varía según la patología.

Correspondencia:

N. Rudi Sola.

Correo electrónico: nrudi@tauli.cat

Diferentes organismos internacionales han definido el concepto de «adherencia». Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como el grado en que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones pactadas entre él y el profesional médico².

No obstante, se usan diferentes terminologías para referirse a la toma subóptima de medicamentos por parte del paciente: cumplimiento, adherencia, persistencia, concordancia, etc. Aunque con frecuencia es-

tos términos se utilizan como sinónimos, en realidad no lo son, porque no tienen las mismas connotaciones.

La Royal Pharmaceutical Society of Britain³ propuso el término «concordancia» para resaltar el acuerdo y la armonía que deberían existir siempre entre el prescriptor y el paciente, diferenciándolo del término clásico «cumplimiento», que sugiere la sumisión y obediencia por parte del paciente, más propio de una relación paternalista entre médico y paciente.

La International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), Medication Compliance and Persistence Workgroup, define la adherencia o cumplimiento como el grado en que el paciente se toma la medicación, en cuanto a dosis e intervalo posológico, según le ha sido prescrita. Este organismo introduce el término «persistencia» para referirse a la continuación del tratamiento durante el tiempo prescrito. Por tanto, diferencia entre adherencia «cualitativa» (cómo de bien se toma la medicación el paciente) y adherencia «cuantitativa» (durante cuánto tiempo se la toma)⁴.

Adherencia durante el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C

El primer artículo que planteó la adherencia como un factor influyente en la respuesta viral sostenida (RVS) fue el publicado por McHutchison et al.⁵ en 2002. Estos autores establecieron como punto de corte el 80%, tanto en la dosis de interferón (IFN) como de ribavirina (RBV), e introdujeron también el concepto de «persistencia», porque consideraban que para lograr una RVS los pacientes debían mantenerse en tratamiento durante al menos el 80% del tiempo prescrito (regla del 80/80/80). El problema fue que el 75% de los pacientes que no alcanzaron el 80% de las dosis, tanto de IFN como de RBV, fue por efectos adversos, por lo que en realidad lo que se midió en este estudio fue la exposición al fármaco. Los autores concluían definiendo la falta de adherencia como la omisión de dosis. Durante años se mantuvo esta regla del 80/80/80 como estándar para considerar una buena adherencia al tratamiento antiviral para el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C (HCC).

La adición de los primeros inhibidores de la proteasa (IP) en el tratamiento de la hepatitis C supuso un

importante incremento de la RVS, tanto en el entorno de ensayos clínicos como en la práctica clínica real. Esta mejora sustancial en la RVS se produjo de forma paralela a un notable aumento de la complejidad del tratamiento: número de comprimidos diarios, frecuencia de administración, limitaciones alimentarias, interacciones, efectos secundarios, etc. Todos estos aspectos desempeñan un papel importante en la adherencia, por lo que, aunque se han publicado pocos estudios que la hayan medido, sí se establecieron nuevos puntos de corte. Sievert et al.⁶, en 2013, establecieron como punto de corte un 95% de las dosis de telaprevir para conseguir una RVS. Gordon et al.⁷, también en 2013, evaluaron la RVS en función de las dosis administradas y la duración del tratamiento con boceprevir; obtuvieron como resultados unas mejores tasas de RVS cuando la duración del tratamiento se mantuvo por encima del 80%, aunque las dosis de boceprevir tomadas estuvieran por debajo del 80%.

En los últimos años se ha desarrollado un gran número de antivirales de acción directa (AAD) para el control del virus de la hepatitis C (VHC), lo que ha incrementado las opciones terapéuticas de los pacientes. Las combinaciones de los nuevos AAD han conseguido tasas de RVS por encima del 90% en los ensayos clínicos, por lo que se han convertido en el tratamiento estándar de la HCC⁸.

Así pues, y paralelamente a la evolución en el tratamiento, la importancia de la adherencia ha ido en aumento, generándose cambios en su definición y modificándose ostensiblemente los puntos de corte que definen una correcta adherencia. El motivo principal que ha producido este cambio es que la mayoría de AAD presenta una barrera genética baja, por lo que un nivel subóptimo de adherencia^{9,10} puede conllevar la aparición de variantes del virus con resistencia a los antivirales^{1,11}.

Métodos para medir la adherencia

Los métodos utilizados para la evaluación de la adherencia terapéutica durante el tratamiento de la HCC se pueden clasificar en directos e indirectos; estos últimos pueden ser objetivos o subjetivos. En la tabla 1 se resumen las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.

Tabla 1

Métodos de medida de la adherencia utilizados en el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C

Método	Ventajas	Inconvenientes	Observaciones
Directos			
Niveles en plasma del fármaco, el metabolito o el marcador biológico	<ul style="list-style-type: none"> • Directo, objetivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevado coste • No disponible para todos los fármacos 	<ul style="list-style-type: none"> • Las características farmacocinéticas varían según la edad, el sexo, la función renal, el metabolismo...
Observación directa	<ul style="list-style-type: none"> • Muy preciso 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevado coste 	<ul style="list-style-type: none"> • Reservado sólo para ensayos clínicos
Indirectos			
Adherencia autorreferida	<ul style="list-style-type: none"> • Sencillo, barato 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobreestimación 	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Morisky-Green • Llamadas telefónicas • Diarios del paciente
Control de la dispensación	<ul style="list-style-type: none"> • Sencillo y fácil de aplicar 	<ul style="list-style-type: none"> • No detecta si el paciente toma correctamente la medicación 	<ul style="list-style-type: none"> • Complementa a otros métodos
Recuento de formas farmacéuticas sobrantes	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo, cuantificable, fácil de aplicar 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere tiempo • No detecta pautas incorrectas • Alterable por el paciente • Posibilidad de error en su administración 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizado en ensayos clínicos
Monitorización electrónica	<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo, preciso • Cuantificable 	<ul style="list-style-type: none"> • Elevado coste • Se asume que apertura equivale a administración 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizado en estudios pequeños

Factores relacionados con la falta de adherencia

La falta de adherencia es un problema complejo, multifactorial, influido por factores que dependerán de la situación clínica del paciente, el tratamiento, su entorno personal y el entorno sanitario (figura 1). Para abordarlo, hace falta identificar cuáles son esos factores en cada paciente, y así poder diseñar estrategias individualizadas que permitan corregirlo y evitar consecuencias graves.

Se podría clasificar la falta de adherencia en voluntaria e involuntaria. La involuntaria puede estar relacionada con el deterioro cognitivo y con la complejidad farmacoterapéutica (forma farmacéutica, posología o instrucciones de administración complejas), que pueden llevar a una falta de adherencia debida a olvidos por parte de los pacientes, a modificaciones de la do-

sis prescrita que no han efectuado, a quedarse sin medicación porque han olvidado ir a recogerla, etc.

Las causas de la falta de adherencia voluntaria pueden ser múltiples: el paciente puede decidir no tomarse la medicación por determinadas creencias acerca de ésta, porque se encuentra mal o porque se encuentra bien, porque cree que no le hace falta, por problemas económicos para retirar la medicación de la farmacia... También puede decidir no iniciar el tratamiento por temor a los efectos adversos, porque tomar la medicación le recuerda que está enfermo, porque no observa ningún beneficio con la toma de la medicación, para evitar la dependencia a un determinado medicamento, etc. La falta de adherencia voluntaria también puede deberse a que no se ha transmitido al paciente la información correctamente, quizá porque se le ha hablado en un lenguaje demasiado

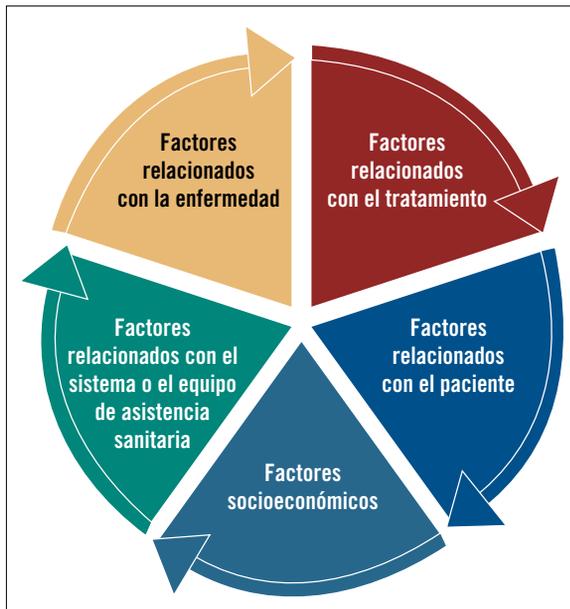


Figura 1. Factores relacionados con la adherencia terapéutica según la Organización Mundial de la Salud

técnico que no ha entendido, pero también por desconocimiento o sobreinformación de los efectos adversos, por falsas creencias acerca de la enfermedad o del tratamiento que no se han resuelto en la consulta, porque tiene otras patologías que igual para él son más importantes y no sabe cómo encajar el nuevo diagnóstico y el nuevo tratamiento en su rutina diaria, etc. En resumen, se trataría de un desconocimiento del beneficio-riesgo del tratamiento por parte del paciente. Todos los profesionales sanitarios deben colaborar para evitar que esto ocurra.

También se ha indicado que la falta de adherencia aumenta con la edad y un bajo nivel socioeconómico, y empeora en pacientes que no tienen cuidadores. Es interesante destacar que los pacientes suelen ser más adherentes en la prevención secundaria que en la prevención primaria, ya que en el primer caso perciben la utilidad de estar tomando su medicación.

En los pacientes con hepatitis C se ha demostrado que los factores que disminuyen la adherencia son los siguientes: enfermedad hepática severa, haber realizado tratamiento previamente, niveles bajos de hemoglobina, patología psiquiátrica, genotipo 1, consumo activo de drogas, baja calidad de vida, restricciones alimentarias, efectos adversos e interacciones¹². En un

estudio reciente realizado en Carolina del Norte, también se ha relacionado la falta de adherencia con estar soltero, un nivel educativo bajo, no disponer de seguro público y estar deprimido¹³.

Asimismo, existe evidencia de que los pacientes toman decisiones sobre su tratamiento en función no sólo de los conocimientos que tienen sobre su patología y su posible tratamiento, sino también de la percepción de la necesidad de tomar la medicación y las preocupaciones sobre ésta. Hay que tener en cuenta este comportamiento complejo. Por ello, la guía NICE Medicines Adherence¹⁴ considera importante sensibilizar a los profesionales sanitarios en diferentes cuestiones que serán útiles para discutir con los pacientes, como el deseo de minimizar la cantidad de medicación que deben tomar, sus inquietudes sobre los efectos adversos, el riesgo de dependencia o cómo incorporar la medicación a su rutina diaria.

Consecuencias de la falta de adherencia

Según la OMS, las consecuencias de una adherencia inadecuada son múltiples: fracaso terapéutico, ineficiencia, aparición de resistencias, empeoramiento del estado clínico del paciente, hospitalizaciones, visitas a urgencias, abandonos de tratamiento, etc. En resumen, se incrementa el gasto sanitario y, por tanto, se considera un problema de salud pública, por las consecuencias negativas que causa.

En el caso de la hepatitis C, la mayoría de los AAD tiene una baja barrera genética, con la excepción de algunos que son pangénótipicos. Debido a la alta tasa de mutación del VHC, una adherencia subóptima provocaría resistencia viral y, por tanto, pérdida de RVS, lo que conllevaría un problema de salud pública, además de las complicaciones postratamiento que esto supondría y el aumento del coste por paciente¹¹.

En un estudio realizado en Pensilvania se constató que, en los pacientes con genotipos 1 y 4 para la hepatitis C, la RVS era mayor en los adherentes que en los que no lo eran. En un estudio español se demostró que la RVS mejoraba en los pacientes que recibían un soporte multidisciplinario frente a los que no lo recibían (77,1 frente a 61,9%), ya que la adherencia fue mayor (97,4 frente a 78,9%)¹⁵. En otro estudio español se demostró que el abordaje multidisciplinario per-

mite unas tasas de adherencia y de RVS similares en pacientes con y sin alteraciones psiquiátricas tratados para la hepatitis C¹⁶.

En un estudio realizado en Estados Unidos en pacientes con hepatitis C, se constató que el coste por paciente durante el tratamiento –excluida la medicación– era de 1.370 dólares en los adherentes y ascendía a 2.463 dólares en los no adherentes, ya que estos últimos tienen más probabilidad de que la enfermedad hepática progrese y requieran más recursos sanitarios. También se demostró que, una vez acabado el tratamiento para la hepatitis C, el coste por paciente era menor en los que conseguían una RVS que en los que no la alcanzaron (717 frente a 1.436 dólares)¹⁷. En un estudio español el coste por paciente, incluida la medicación, fue de 13.319 € en los que recibieron un seguimiento multidisciplinario y de 16.184 € en los que no lo recibieron¹⁵.

En un trabajo de Baran et al.¹⁸ se demostró que, a los 4 años postratamiento de la hepatitis C, en los pacientes que habían tenido una adherencia superior o igual al 80% se observaba una reducción de la incidencia de cáncer, anemia, depresión y utilización de recursos sanitarios.

Por tanto, es vital identificar qué factores modificables se asocian a la falta de adherencia y realizar intervenciones individualizadas para corregirlos, así como identificar a los pacientes previsiblemente incumplidores, para focalizar los esfuerzos en ese grupo.

Estrategias de mejora de la adherencia

Para que un tratamiento funcione se requiere tomar tres decisiones previas:

1. Aceptar el diagnóstico. El diagnóstico forma parte de la identidad del paciente. Puede ser un estigma para él, por lo que debe conocer las implicaciones que tiene el diagnóstico para su salud, así como la naturaleza de la enfermedad y qué evolución tendrá.
2. Escoger el tratamiento. El paciente debe participar activamente en esta decisión. Puede decidir tratarse o no; si se trata, debe poder participar en la elección del tratamiento más adecuado para él en consenso con su médico. Las decisiones deben ser compartidas y la elección activa.
3. Implementar el tratamiento. Se deberá tener en cuenta el coste del tratamiento para el paciente y si

existe algún problema logístico para él, así como su entorno, es decir, las responsabilidades que pueda tener, si lleva una vida desorganizada o si es fácil que pueda tener olvidos.

Estrategias dirigidas al paciente

Sería interesante conocer a priori qué pacientes van a ser poco adherentes y por qué razones, con el fin de priorizar estrategias para mejorar su adherencia. La Adherence to Refills and Medication Scale (ARMS)¹⁹ es un cuestionario de adherencia autorreferida, útil para la identificación de las causas de no adherencia en el paciente crónico y de bajo nivel educativo. Este cuestionario consta de 12 ítems: 8 de ellos hacen referencia a problemas de adherencia relacionados con la administración y 4 están relacionados con la adquisición. Utiliza una escala de 12 a 48 puntos, en que 12 supone la máxima adherencia y 48 la peor adherencia. También sería interesante poder calcular el índice de complejidad terapéutica en cada paciente, para así focalizar los esfuerzos en los que tengan tratamientos más complejos. Un grupo de especial interés sería el de los pacientes pluripatológicos, que presentan una marcada fragilidad, un elevado nivel de polimedición y un alto consumo de recursos sanitarios. Idealmente, las intervenciones para mejorar la adherencia deberían ser tanto educativas como de tipo conductual, individualizadas por paciente y de carácter multidisciplinario. Recientemente, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha promovido la creación de un modelo nuevo de atención farmacéutica al paciente externo. Dentro de este programa se ha diseñado un sistema de estratificación del paciente en tres niveles, basado en el modelo de Kaiser Permanente²⁰. Este modelo estratifica en función de variables relacionadas con la medicación, el ámbito sociosanitario y variables clínicas. Según el nivel de estratificación, se plantean actuaciones específicas que se van incrementando a medida que el paciente pasa a un escalón más alto de la pirámide²¹.

Para aumentar la participación del paciente en la toma de decisiones se recomienda explicarle claramente la enfermedad, los pros y los contras de los posibles tratamientos, averiguar qué espera de su tratamiento, hablar y escucharle sin juzgar sus preferencias. Ha-

bría que ayudarle a tomar las decisiones en función de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento, aceptar que él puede valorarlos de forma diferente al profesional sanitario y respetar su derecho a no tomarse la medicación.

Para el paciente es muy importante el apoyo familiar, que acuda a las visitas acompañado, y hacer también un seguimiento de las posibles comorbilidades y su tratamiento. La información oral que se brinda al paciente deberá ir acompañada de información escrita, tanto de su enfermedad como de su tratamiento, y hacerla extensiva a sus familiares, acompañantes o personas que vivan con él. El paciente y sus cuidadores deberán conocer el diagnóstico de la enfermedad y su tratamiento, ser conscientes de la relevancia de mantener un buen nivel de adherencia, estar informados de los potenciales problemas relacionados con la medicación, tener instrucciones para su prevención y/o detección, y disponer de un teléfono de contacto con el profesional sanitario.

Estrategias dirigidas al tratamiento

Es necesario simplificar y adaptar el tratamiento al máximo a las rutinas y horarios del propio paciente, por lo que se escogerá, siempre que sea posible, la pauta con un menor número de tomas y/o unidades al día, si puede ser sin restricciones alimentarias y con poco riesgo de interacciones y efectos adversos. Para evitar riesgos innecesarios, será imprescindible conocer con exactitud toda la medicación concomitante que el paciente esté tomando, incluida la dispensada sin receta y los productos de herboristería²².

Se ha identificado que la complejidad del tratamiento es una de las causas de falta de adherencia; por ello, la simplificación respecto a la dosis y la duración de los tratamientos para la HCC favorece la adherencia⁶.

Estrategias dirigidas a mejorar la relación médico-paciente

Los profesionales que han de participar en el tratamiento y el seguimiento del paciente con HCC han de estar motivados y tener suficiente formación y recursos para desarrollar su trabajo.

El sistema sanitario debe permitir diseñar consultas monográficas por patología y dedicar más tiempo por

consulta. También deberían crearse circuitos que permitan una mejor y más rápida accesibilidad al sistema sanitario (ampliación de horarios, teléfonos de contacto, correos electrónicos, etc.) y facilitar la creación de equipos multidisciplinares que puedan abordar todos los aspectos del tratamiento. Varias publicaciones ya han demostrado que el abordaje multidisciplinario del tratamiento de la hepatitis C mejora la adherencia y la RVS^{15,16}. ■

Bibliografía

1. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 138: 447-462.
2. OMS. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción, 2004 [consultado el 1 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.amro.who.int/Spanish/AD/DPC/NC/nc-adherencia.htm>
3. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001; 26: 331-334.
4. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008; 11: 44-47.
5. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Treppe C, et al. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1.061-1.069.
6. Sievert W, Buti M, Agarwal K, et al. Adherence with telaprevir bid vs. q8h dosing in treatment-naïve HCV-infected patients: results from the phase III optimize study. *J Hepatol*. 2013; 58: 373S.
7. Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 16-27.
8. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. *Lancet*. 2015; 385: 1.124-1.135.
9. Lieveld FI, Van Vlerken LG, Siersema PD, Van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Ann Hepatol*. 2013; 12: 380-391.
10. LoRea V 3er, Teal V, Localio AR, et al. Relationship between adherence to hepatitis C virus therapy and virologic outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155: 353-360.
11. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011; 53: 1.742-1.751.
12. Mathes T, Sunya-Lee A, Pieper D. Factors influencing adherence in hepatitis-C infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 203-216.
13. Bonner JE, Esserman DA, Golin CE, Evon DM. Self-efficacy and adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49(1): 76-83.
14. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11766/43042/43042.pdf>

15. Carrión JA, González-Colominas E, García-Retortillo M, et al. A multidisciplinary support programme increase the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol.* 2013; 59: 926-933.
16. Cabre Serrés M, Rudi Sola N, Pontes García C, Vergara Gómez M, Parra Uribe I, Gorgas Torner MQ. Abordaje multidisciplinario como modelo de detección y seguimiento de la morbilidad psiquiátrica en pacientes en tratamiento con interferón y ribavirina. *Farm Hosp.* 2014; 38: 162-168.
17. Mitra D, Davis KL, Beam C, et al. Treatment patterns and adherence among patients with chronic hepatitis C virus in a US managed care population. *Value Health.* 2010; 13: 479-486.
18. Baran RW, Bhor M, Dietz B, Laitinen D. Poor adherence to treatment with pegylated interferon/ribavirin in patients with chronic hepatitis C is associated with detrimental health outcomes. *Hepatology.* 2009; 50: 653.
19. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health.* 2009; 12: 118-123.
20. Nuño R. Buenas prácticas en gestión sanitaria: el caso Kaiser Permanente. *Rev Adm Sanit.* 2007; 5(2): 283-289.
21. Mapa estratégico de atención farmacéutica al paciente externo 2015. Disponible en: sefh.es/mapex/
22. González-Colominas E, Broquetas T, Retamero A, et al. Drug-drug interactions of telaprevir and boceprevir in HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients can modify the adherence. *Liver Int.* 2015; 35: 1.557-1.565.