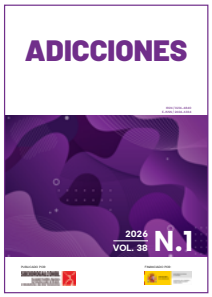
SOCIDROGALCOHOL
Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías

ADICCIONES
2026 ■ VOL. 38 ■ N. 1 ■ PÁGS. 25–40
www.adicciones.es



ORIGINAL

Tratamiento de hepatitis C con antivirales pangenotípicos de acción directa: Interacciones farmacológicas en pacientes que consumen drogas y tratados con antipsicóticos

Hepatitis C therapy with pangenotypic direct-acting antivirals: Drug-drug interactions in drug-using HCV patients and antipsychotic-treated HCV patients

Juan Turnes*; Antonio García-Herola**; Marinela Méndez***; Cándido Hernández****; Alfonsina Trento*****; Ramón Morillo-Verdugo******; Francisco Pascual*******; Ignacio Hernandez*****.

* Departamento de Gastroenterología y Hepatología, CHU. Pontevedra, España.
** Sección de Aparato Digestivo. Hospital Marina Baixa de Villajoyosa (Alicante), España.
*** Medical Affairs, Gilead Sciences S.L., Madrid, España.
**** Global Medical Affairs, Gilead Sciences Europe Ltd, Reino Unido.
***** Health Economics and Outcomes Research, Atrys Health, Barcelona, España.
****** Farmacia Hospitalaria, Hospital de Valme, AGS Sur de Sevilla, España.
******* Socidrogalcohol, Barcelona, España. [Asesor de CAARFE. Investigador Grupo Prevengo UMH. Coordinador UCA-Alcoi. Grupo Ibero Ciência].

Resumen

Los usuarios de drogas (UD) tienen un alto riesgo de infección por el virus de la hepatitis C (VHC), y muchos pacientes con VHC presentan trastornos psiquiátricos que requieren medicación del sistema nervioso, incluidos antipsicóticos. Estos medicamentos pueden interactuar con los antivirales de acción directa (AAD), produciendo interacciones farmacológicas (IF). En este estudio, nos centramos en las potenciales IF entre AAD y medicaciones concomitantes utilizadas en estos pacientes, así como en los eventos adversos (EA) asociados e intervenciones clínicas en España. El estudio, basado en registros electrónicos de BIG-PAC®, analizó a adultos tratados con glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) o sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) entre 2017 y 2020. Se incluyeron 1.620 pacientes con VHC, 985 UD y 187 usuarios de antipsicóticos, de los cuales el 75% también eran UD. En la cohorte UD, las comorbilidades cardiovasculares fueron más frecuentes; el 22,7% presentaba riesgo de IF con medicación cardiovascular, mayor con GLE/PIB que con SOF/VEL (36,8% vs.13,7%, p<0,001). Los EA cardiovasculares fueron más frecuentes en GLE/PIB. En la cohorte de antipsicóticos, quetiapina fue el más prescrito (26,2%), seguida de paliperidona (17,6%) y olanzapina (17,1%). El 51% de los tratados con GLE/PIB presentó riesgo de IF, frente al 23% con SOF/VEL (p<0,001). Se reportaron dos EA en GLE/PIB: un paciente con quetiapina (<300 mg/día) presentó síntomas extrapiramidales y otro con paliperidona sufrió sedación, que requirió suspensión o ajuste. Los resultados subrayan el riesgo de IF en estas cohortes, especialmente en pacientes con GLE/PIB, destacando la necesidad de un seguimiento clínico estrecho para optimizar la seguridad del tratamiento.

Palabras clave: virus de la Hepatitis C, usuarios de drogas, interacciones farmacológicas, antipsicóticos, antivirales de acción directa

Abstract

People who use drugs (PWUD) are at high risk of hepatitis C virus (HCV) infection, and HCV patients often have psychiatric disorders requiring nervous system drugs, including antipsychotics. These medicines can interact with HCV treatment-related metabolic pathways producing DDIs (drug-drug interactions). This analysis focused on potential DDIs between direct-acting antivirals (DAAs) and concomitant medications used in PWUD/antipsychotics-treated HCV patients, alongside associated adverse events (AEs) and clinical interventions in Spain. Electronic medical records (BIG-PAC® database) were used to analyse adult HCV patients treated with glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) or sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) between 2017-2020. The study included 1,620 HCV patients, 985 identified as PWUD and 187 as antipsychotic users, 75% of whom were also PWUD. In the PWUD cohort, cardiovascular (CV) comorbidities were the most frequent; 22.7% patients were at risk of DDIs with CV, with the risk being higher in GLE/PIB-treated (36.8%) versus SOF/VEL (13.7%) (p<0.001). Cardiovascular AEs were more common in the GLE/PIB group. In the antipsychotic cohort, quetiapine was the most prescribed antipsychotic comedication (26.2%), followed by paliperidone (17.6%) and olanzapine (17.1%). Fifty-one per cent of those on GLE/PIB were at risk of DDIs versus 23% on SOF/VEL (p<0.001). Two AEs were reported in the GLE/PIB group (n=37): one patient on quetiapine at a dose <300mg/day experienced extrapyramidal symptoms, leading to DAA discontinuation, and another paliperidone-treated experienced sedation, necessitating a dose reduction. The findings highlight DDIs risks in HCV patients on antipsychotics or with substance addiction, particularly with GLE/PIB. Comprehensive clinical follow-up is essential to optimise treatment and improve patient safety.

Keywords: Hepatitis C virus, people who use drugs, drug-drug interactions, antipsychotic medication, direct-acting antivirals

■ *Recibido: Febrero 2025; Aceptado: Enero 2026.*

■ ISSN: 0214-4840 / E-ISSN: 2604-6334

■ **Enviar correspondencia a:**
Ignacio Hernández. Health Economics and Outcomes Research Department, Atrys Health. Calle Príncipe de Vergara, 132, planta 1.
Email: ihernandez@atryshealth.com

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) afecta a un número estimado de 50-58 millones de personas en todo el mundo (POLARIS, 2024; World Health Organisation, 2023). El tratamiento principal del VHC es el uso de agentes antivirales de acción directa (AAD) pangenotípicos. Entre 2014 y 2022, 13,2 millones de pacientes en todo el mundo fueron tratados con AAD para el VHC, del 82% en regímenes basados en sofosbuvir (Voeller et al., 2023). Los AAD suelen ser bien tolerados; sin embargo, los pacientes a menudo presentan comorbilidades que requieren medicaciones concomitantes, las cuales pueden causar interacciones farmacológicas (IF) potenciales que deben considerarse al elegir un AAD (European Association for the Study of the et al., 2020). Estas IF potenciales pueden dar lugar tanto a toxicidad farmacológica como a una reducción de la eficacia, ya sea del AAD o de las medicaciones concomitantes (Gao et al., 2021). Por lo tanto, una gestión meticulosa del paciente es crucial para que los AAD logren resultados terapéuticos óptimos (Dick et al., 2016). Los regímenes modernos basados en AAD, tales como sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) y glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB), presentan un menor riesgo de IF que los AAD de primera generación (Schulte et al., 2020). A pesar de ello, alrededor del 40% de los pacientes con VHC presentan IF, comúnmente relacionadas con interacciones entre los AAD y las vías metabólicas asociadas a las comedicaciones del paciente (Moore et al., 2019; Schulte et al., 2020).

Los usuarios de drogas (UD) tienen un mayor riesgo de contraer la infección por VHC (Pineda et al., 2020). Según una revisión sistemática reciente, en todo el mundo, más del 50% de las UD son positivas para anticuerpos frente al VHC (Degenhardt et al., 2017). De hecho, en Inglaterra, las UD representan alrededor del 80% de todas las infecciones por VHC, lo que refleja la carga desproporcionada de la enfermedad en este grupo (Di Marco et al., 2022). Además, la infección por VHC es entre 3 y 20 veces más frecuente en pacientes con enfermedad mental grave, quienes a menudo son tratados con fármacos del sistema nervioso (Fiore et al., 2023). Históricamente, el tratamiento del VHC con interferón causaba efectos secundarios neuropsiquiátricos, lo que condujo a la exclusión de estos pacientes de la terapia y de los ensayos clínicos (Fiore et al., 2023; Rifai et al., 2010). Barreras como la baja adherencia, el acceso limitado a la atención sanitaria, el estigma y la vulnerabilidad dificultaron aún más la eficacia del tratamiento (Gutierrez-Rojas et al., 2023).

A pesar de estos hechos, pocos estudios han evaluado de manera integral el uso de comedicación y el riesgo de IF en UD con VHC tratados con AAD (Hintz et al., 2021; Nava et al., 2023). Ninguno de ellos ha estudiado los acontecimientos adversos (AA) relacionados con la IF. Estos estudios limitados también han mostrado que el uso de antipsicóticos es frecuente entre las UD, incluso entre aquellas que no están infectadas por VHC (Hintz et al., 2021; Nava et al., 2023; Rifai et al., 2010).

Recientemente evaluamos el impacto clínico de las IF, incluyendo AA y eficacia, en pacientes con VHC tratados con SOF/VEL y GLE/PIB, los dos AAD más ampliamente utilizados (Turnes et al., 2024). Encontramos que el 77,5% de los pacientes con VHC estaban en tratamiento con ≥2 comedicaciones, y casi un 10% en riesgo de múltiples IF (≥2 IF). Para arrojar algo de luz sobre dos de los grupos de pacientes más vulnerables, realizamos un subanálisis para evaluar la incidencia y la gravedad de las IF en UD y en usuarios de antipsicóticos tratados con AAD dentro de una cohorte de vida real en España.

Método

Diseño del estudio y recogida de datos

Realizamos un subanálisis de una base de datos compilada para nuestro estudio observacional retrospectivo, recientemente publicado, sobre pacientes con VHC tratados con AAD (Turnes et al., 2024). Brevemente, se obtuvieron registros médicos electrónicos (RME) anonimizados de pacientes a partir de la base de datos BIG PAC® (representativa de la población española), que compila datos primarios de centros públicos de atención primaria y de hospitales de siete comunidades autónomas en España (Sicras-Mainar et al., 2019). La confidencialidad de los RME (anónimos y disociados) fue respetada de acuerdo con el Reglamento General de Protección de Datos europeo (2016/679) y la Ley Orgánica (3/2018) de Protección de Datos y Garantía de los Derechos Digitales.

Población del estudio

El estudio incluyó pacientes con VHC que iniciaron tratamiento con SOF/VEL o GLE/PIB entre 2017 y 2020. La fecha índice fue la de inicio del tratamiento. El diagnóstico de VHC y la selección del tratamiento se basaron en los criterios y en el juicio clínico de los médicos responsables, reflejando la práctica clínica habitual. Una explicación detallada de los criterios de inclusión y exclusión, así como de otros aspectos del estudio, puede encontrarse en Turnes et al. 2024 (Turnes et al., 2024).

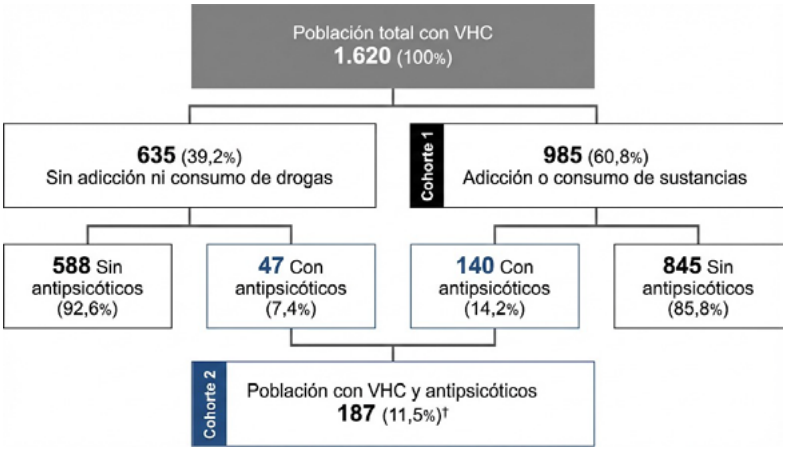
Cohortes del estudio

Se definieron dos cohortes. El número de pacientes y el flujo del estudio se muestran en la Figura 1:

i. Individuos con antecedentes de consumo de drogas, incluyendo alcoholismo crónico, opioides prescritos, sedantes/ansiolíticos, cannabis, cocaína o heroína (denominada "cohorte UD").
ii. Individuos en tratamiento con medicación antipsicótica, considerando tanto UD como aquellos que no lo son (denominada "cohorte antipsicóticos").

Figura 1

Diagrama del estudio y poblaciones de pacientes estratificadas por adicción y uso de antipsicóticos



Nota 1. † Porcentaje relativo a la población global. El 75% (140/187) de los pacientes con antipsicóticos pertenecía a la población con adicción o consumo de sustancias frente al 25% de la población sin adicciones ni consumo de sustancias (47/635), $p<0,001$.
Nota 2. VHC = virus de la hepatitis C.

Objetivos, Variables y Evaluaciones

Se describieron las características demográficas y clínicas basales, la medicación concomitante y las IF potenciales asociadas con la comorbilidad más frecuente en ambas cohortes (cohorte UD y cohorte antipsicóticos), ya fuera como complemento de la terapia de sustitución de opioides (TSO) o para el manejo de la enfermedad mental.

Se compararon los pacientes que recibían un inhibidor de la proteasa como tratamiento AAD (GLE/PIB) con aquellos que recibían SOF/VEL en términos de comorbilidades, medicaciones concomitantes e potenciales IF . Además, se evaluaron los AA asociados a estas IF y las acciones correspondientes adoptadas para su manejo.

Las variables demográficas, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), comorbilidades y comedicaciones de la población del estudio, se recogieron en el momento de entrada al estudio (fecha índice). Las comorbilidades de los pacientes se registraron utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª edición, Modificación Clínica (CIE-09-MC), y se caracterizaron mediante el índice de comorbilidad de Charlson (ICC) (Charlson et al., 1987). Las comedicaciones se categorizaron según el Sistema de Clasificación Anatómica (ATC), utilizando datos recuperados de los registros de prescripción conforme a la práctica médica (World Health Organization, 2022). Las comedicaciones y las posibles IF se clasificaron según la fuerza de la interacción y el resultado clínico previsto.

Análisis de IF

Las IF potenciales entre la comedicación de la población de pacientes (registrada en su historia clínica) y el tratamiento con SOF/VEL o GLE/PIB se identificaron en la fecha índice utilizando el *HEP Drug Interaction Checker* de la Universidad de Liverpool (The University of Liverpool, 2024) (consultado en noviembre de 2020 para la cohorte UD y en mayo de 2022 para la cohorte antipsicóticos). El *HEP Drug Interaction Checker*, recomendado por asociaciones médicas de reconocido prestigio, incluyendo la *European Association for the Study of the Liver* (EASL) (European Association for the Study of the et al., 2020), la *American Association for the Study of Liver Diseases* y la *Infectious Disease Society of America* (AASLD-IDSA) (AASLD, 2022; Bhattacharya et al., 2023) y la *National Prisons Hepatitis Network* (NPHN) (Winter et al., 2023), es una herramienta esencial para evaluar posibles IF antes de iniciar una nueva terapia con AAD. Clasifica las interacciones en función del tipo de fármaco, de los efectos farmacocinéticos y de la intensidad, ayudando a identificar contraindicaciones e interacciones significativas que requieren monitorización o ajustes de dosis. Las IF se clasificaron como i) contraindicaciones (fármacos que no deben coadministrarse); ii) interacciones potenciales clínicamente significativas (requieren monitorización adicional, modificación de la dosis del fármaco o del momento de administración); iii) interacciones débiles (es improbable que se requiera acción adicional); o iv) no se espera interacción. Los efectos de las IF se categorizaron en: (i) un aumento de la concentración plasmática de la comedicación, (ii) un aumento de la concentración plasmática de los AAD o (iii) una disminución de la concentración plasmática de los AAD. Los pacientes con múltiples IF fueron aquellos que recibían ≥2 comedicaciones con potenciales IF con el AAD. Aquellos AA probablemente relacionados con las IF fueron descritos en la cohorte UD y en la de antipsicóticos durante el periodo de tratamiento con AAD. Se registraron las comedicaciones asociadas a AA y su clasificación. También analizamos las acciones adoptadas por los médicos durante el tratamiento con AAD respecto a la comedicación con potenciales IF asociada a AA.

Análisis estadístico

Los datos recogidos de la base de datos BIG-PAC® fueron validados por comandos de Structured Query Language (SQL) y revisados mediante un análisis exploratorio para asegurar la calidad y la consistencia (Sicras-Mainar et al., 2019). Se realizó un análisis estadístico descriptivo univariante, y se calcularon frecuencias absolutas y relativas para los datos cualitativos. Los datos cuantitativos se expresaron mediante medias, desviaciones estándar (DE), medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Se llevaron a cabo análisis estadísticos bivariantes utilizando análisis de la varianza

(ANOVA) y pruebas de Chi-cuadrado para grupos independientes. El software estadístico IBM SPSS se utilizó para los análisis. Los valores de p <0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Población total del estudio

En un estudio previo con 1.620 pacientes con VHC tratados con AAD, el 60,8% presentaba antecedentes de consumo de drogas (cohorte UD), de los cuales 450 recibieron SOF/VEL y 535, GLE/PIB (Turnes et al., 2024). Además, el 11,5% tenía prescritos antipsicóticos (cohorte antipsicóticos), la mayoría de ellos tratados con SOF/VEL (80,2%). Entre los usuarios de antipsicóticos, el 75% también refirió consumo de drogas, lo que representa el 14,2% de la cohorte UD (Figura 1).

Cohorte UD

Características basales

Las características demográficas y clínicas de la cohorte UD se resumen en la Tabla 1. Los patrones de consumo de sustancias variaron en toda la cohorte, siendo el cannabis (44%), la cocaína (26,2%) y el alcoholismo crónico (21,8%) los más prevalentes.

Al comparar las UD por grupo de tratamiento, los individuos del grupo SOF/VEL eran significativamente mayores, presentaban una mayor carga de comorbilidad y una enfermedad hepática más avanzada, incluida una mayor prevalencia de fibrosis en estadios F3 y cirrosis (F4). También se observaron diferencias en los perfiles de consumo de sustancias, con tasas más elevadas de uso de opioides y sedantes–ansiolíticos en el grupo SOF/VEL.

Medicación concomitante y riesgo de IF en la cohorte UD

El uso de medicación concomitante en la cohorte UD se resume en la Tabla 2. Se prescribieron un total de 2.888 principios activos (PA) (media de 2,9 por paciente), y los pacientes con SOF/VEL recibieron casi el doble de fármacos concomitantes que los con GLE/PIB. Los medicamentos cardiovasculares (12%) y los del sistema nervioso (40%) representaron una proporción sustancial de las prescripciones. La hipertensión fue la comorbilidad más frecuente; los inhibidores del sistema renina-angiotensina y los diuréticos fueron los principales fármacos cardiovasculares (Figura 2), mientras que los psicolépticos y analgésicos dominaron las prescripciones del sistema nervioso. Enalapril y quetiapina fueron los agentes cardiovasculares y antipsicóticos más comunes, respectivamente.

Las IF potenciales que implicaban todos los PA prescritos fueron más frecuentes en GLE/PIB que en SOF/VEL (15,2% vs 10,8%). La gravedad prevista de las IF potenciales y las consecuencias clínicas asociadas se detallan en la Tabla 3. Los medicamentos cardiovasculares fueron particularmente relevantes en este sentido: se estimó que el 22,7% presentaba IF en la población global, con una mayor proporción en GLE/PIB que en SOF/VEL (13,7% vs 36,8%, p<0,001). Los agentes hipolipemiantes y la medicación para la terapia cardíaca presentaron el mayor potencial de interacción. Las estatinas fueron una fuente frecuente de interacciones clínicamente significativas en GLE/PIB, mientras que en SOF/VEL fueron menos comunes. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina y la eplerenona también mostraron riesgos clínicamente relevantes en GLE/PIB.

AA vinculados a comedicaciones con IF potenciales según AAD

Los AA vinculados a las potenciales IF en la cohorte UD se detallan en la Tabla 4. Se identificaron cinco eventos (dos en SOF/VEL y tres en GLE/PIB), la mayoría de ellos asociados con medicamentos cardiovasculares, particularmente estatinas e inhibidores del sistema renina–angiotensina. En el subgrupo de inhibidores del sistema renina–angiotensina, no se notificaron AA con SOF/VEL, mientras que GLE/PIB se asoció con un evento adverso respiratorio que requirió ajuste de dosis.

Los agentes hipolipemiantes representaron la mayoría de los AA restantes. En pacientes tratados con GLE/PIB, atorvastatina y simvastatina se asociaron con mialgia o miopatía, lo que llevó a la interrupción de la estatina o del antiviral. En el grupo SOF/VEL, los AA relacionados con las estatinas fueron menos frecuentes y se manejaron mediante suspensión temporal o monitorización clínica.

Cohorte antipsicóticos

Características basales

La cohorte de antipsicóticos estuvo compuesta por pacientes con VHC que recibían medicación antipsicótica, ya fuera como complemento de la terapia de sustitución de opioides o para el manejo de enfermedades mentales. La edad mediana fue de 53 años, aunque los pacientes con GLE/PIB eran ligeramente más jóvenes. Los hombres representaron el 58,8% de la cohorte, una proporción menor que en la cohorte UD. Las características demográficas y clínicas se resumen en la Tabla 5.

Las comorbilidades metabólicas fueron frecuentes, entre ellas diabetes (20,9%), hipertensión (19,8%), dislipidemia (19,3%) y obesidad (17,1%). Los síntomas depresivos afectaron al 13,4% de los pacientes. La fibrosis avanzada o la cirrosis estuvo presente en el 44,4%. El consumo de drogas también fue frecuente (75%), con predominio de cannabis (25,1%), sedantes–ansiolíticos (21,4%), cocaína (14,4%) y alcohol (9,6%).

Tabla 1

Características demográficas y clínicas y medicaciones concomitantes de la cohorte UD

Grupo AAD	**Total**	**SOF/VEL**	**GLE/PIB**	
N, %	**985 (100%)**	**450 (45,7%)**	**535 (54,3%)**	***p*-valor†**
Características demográficas				
Edad en años; media (DE)	51,6 (10,3)	53,3 (10,6)	50,2 (9,8)	<0,001
Mediana (P25-P75)	52 (45 - 58)	53 (46 - 59)	51 (44 - 57)	
Grupos de edad, n (%)				
18 - 44 años	239 (24,3%)	86 (19,1%)	153 (28,6%)	
45 - 64 años	674 (68,4%)	316 (70,2%)	358 (66,9%)	
≥ 65 años	72 (7,3%)	48 (10,7%)	24 (4,5%)	<0,001
Sexo (hombre)	641 (65,1%)	292 (64,9%)	349 (65,2%)	
Comorbilidades asociadas, n (%)				
Hipertensión arterial	151 (15,3%)	76 (16,9%)	75 (14%)	
Dislipidemia	114 (11,6%)	52 (11,6%)	62 (11,6%)	
Síndrome depresivo	112 (11,4%)	61 (13,6%)	51 (9,5%)	0,048
Diabetes	92 (9,3%)	49 (10,9%)	43 (8%)	
Obesidad	70 (7,1%)	35 (7,8%)	35 (6,5%)	
EPOC	66 (6,7%)	34 (7,6%)	32 (6%)	
Asma	62 (6,3%)	25 (5,6%)	37 (6,9%)	
Neoplasias malignas	40 (4,1%)	16 (3,6%)	24 (4,5%)	
Otros‡	116 (11,8%)	78 (17,3%)	38 (7,1%)	
Comorbilidad general				
ICC; media (DE)	0,9 (1,6)	1,2 (1,9)	0,7 (1,3)	<0,001
Comorbilidades hepáticas específicas n (%)				
Cirrosis	52 (5,3%)	37 (8,2%)	15 (2,8%)	<0,001
Predicción de fibrosis, puntuación FIB-4				<0,001
Sin fibrosis (F0 - F1), <1,45 puntos	436 (44,3%)	178 (39,6%)	258 (48,2%)	
Intermedia (F2), 1,45 - 3,25 puntos	202 (20,5%)	84 (18,7%)	118 (22,1%)	
Fibrosis (F3 - F4), >3,25 puntos	347 (35,2%)	188 (41,8%)	159 (29,7%)	
Adicciones, n (%)				
Cannabis	433 (44%)	198 (44%)	235 (43,9%)	
Sedantes-ansiolíticos	276 (28%)	140 (31,1%)	136 (25,4%)	0,048
Cocaína	258 (26,2%)	116 (25,8%)	142 (26,5%)	
Alcoholismo crónico	215 (21,8%)	110 (24,4%)	105 (19,6%)	
Heroína	157 (15,9%)	80 (17,8%)	77 (14,4%)	
Opioides	107 (10,9%)	60 (13,3%)	47 (8,8%)	0,022
Duración del tratamiento con AAD, en semanas: n (%)				
8 semanas	501 (50,9%)	0 (0,0%)	501 (93,6%)	
12 semanas	468 (47,5%)	445 (98,9%)	23 (4,3%)	
16 semanas	16 (1,6%)	5 (1,1%)	11 (2,1%)	

Nota 1. † Solo se muestran los *valores de p* <0,05. ‡ Otros (Total n): enfermedad arterial periférica (33); cardiopatía isquémica (26); enfermedad cerebral (25); insuficiencia renal (20); insuficiencia cardiaca (12).
Nota 2. AAD = antivirales de acción directa; DE = desviación estándar; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI = gastrointestinal; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir; ICC = índice de comorbilidad de Charlson; IMC = índice de masa corporal; P25-P75 = percentil 25 - percentil 75; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir; UD = usuarios de drogas; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Medicación concomitante y riesgo de IF

El patrón de medicación concomitante y el riesgo de IF de la cohorte UD se muestra en la Tabla 6. Se prescribieron un total de 963 PA (media de 5,1 por paciente), con mayor exposición en GLE/PIB en comparación con SOF/VEL (5,0 vs 5,9, p<0,001). La mayoría de los pacientes (86,6%) recibió ≥2 PA. Los fármacos del sistema nervioso representaron el 56,7% de las prescripciones, con una distribución similar entre los regímenes (SOF/VEL: 58,4%; GLE/PIB: 50,7%). Los psicolépticos, que incluyen antipsicóticos (quetiapina, paliperidona, olanzapina, aripiprazol, clotiapina, risperidona y clozapina), ansiolíticos (diazepam, alprazolam y lorazepam) y agentes hipnótico-sedantes (lormetazepam), fueron los más frecuentemente prescritos (52,9%), seguidos de los psicoanalépticos (15,4%), que incluyen antidepresivos y agentes relacionados (escitalopram y trazodona), analgésicos (paracetamol, 14,7%) y antiepilépticos (pregabalina, 11,7%). Los analgésicos fueron más comunes en GLE/PIB (19,1% vs 13,5%), mientras que los antiepilépticos fueron más frecuentes en SOF/VEL (12,8% vs 7,3%). La quetiapina fue el antipsicótico más comúnmente prescrito (Tabla 6).

Entre las clases terapéuticas, las IF potenciales fueron frecuentes entre los AAD y las comedicaciones del sistema

Tabla 2

Medicación concomitante y número de potenciales IF según el número de comedicaciones y grupos/subgrupos terapéuticos implicados en la cohorte UD

Grupo AAD	**Total**	**SOF/VEL**	**GLE/PIB**	
N (%)	**985 (100%)**	**450 (45,7%)**	**535 (54,3%)**	***p*-valor[†]**
Medicación concomitante				
Número total de medicamentos prescritos (PA)	2,888	1,734	1,154	
Número de PA	625	337	288	
AI prescritos por paciente, media (DE)	2,9 (1,1)	3,9 (1,1)	2,1 (1,1)	<0,001
Pacientes con ≥ 2 PA, n (%)	749 (76%)	373 (82,9%)	376 (70,3%)	<0,001
Según % del total de prescripciones y por grupo				
C - Sistema cardiovascular[‡]	348 (12,0%)	212 (12,2%)	136 (11,8%)	<0,001
C09 Agentes del sistema renina-angiotensina	118 (33,9%)	64 (30,2%)	54 (39,7%)	
C03 Diuréticos	66 (19,0%)	53 (25,0%)	13 (9,6%)	
C10 Agentes hipolipemiantes	55 (15,8%)	37 (17,5%)	18 (13,2%)	
C07 Betabloqueantes	55 (15,8%)	33 (15,6%)	22 (16,2%)	
C08 Bloqueadores de los canales del calcio	31 (8,9%)	18 (8,5%)	13 (9,6%)	
C01 Terapia cardíaca	12 (3,4%)	4 (1,9%)	8 (5,9%)	
C02 Antihipertensivos	11 (3,2%)	3 (1,4%)	8 (5,9%)	
N - Sistema nervioso[‡]	1,152 (39,9%)	718 (41,4%)	434 (37,6%)	0,04
N05 Psicolépticos	500 (43,4%)	326 (45,4%)	174 (40,1%)	
N02 Analgésicos	237 (20,6%)	143 (19,9%)	94 (21,7%)	
N06 Psicoanalépticos	203 (17,6%)	119 (16,6%)	84 (19,4%)	
N03 Antiepilépticos	146 (12,7%)	96 (13,4%)	50 (11,5%)	
N07 Otros fármacos del sistema nervioso	66 (5,7%)	34 (4,7%)	32 (7,4%)	
Según el grupo terapéutico principal, (%)[&]				
C - Fármacos cardiovasculares				
Enalapril	43 (12,4%)	26 (12,3%)	17 (12,5%)	
Furosemida	28 (8,0%)	22 (10,4%)	6 (4,4%)	
Espironolactona	21 (6,0%)	20 (9,4%)	1 (0,7%)	
Bisoprolol	20 (5,7%)	11 (5,2%)	9 (6,6%)	
Propranolol	18 (5,2%)	15 (7,1%)	3 (2,2%)	
Amlodipina	18 (5,2%)	12 (5,7%)	6 (4,4%)	
N - fármacos del sistema nervioso				
Antipsicóticos				
Quetiapina	39 (3,4%)	33 (4,6%)	6 (1,4%)	
Paliperidona	26 (2,3%)	22 (3,1%)	4 (0,9%)	
Otros				
Alprazolam	118 (10,2%)	74 (10,3%)	44 (10,1%)	
Paracetamol	83 (7,2%)	52 (7,2%)	31 (7,1%)	
Diazepam	81 (7,0%)	47 (6,5%)	34 (7,8%)	
Potenciales IF, n (%)				
Pacientes con potencial IF	264 (26,8%)	149 (33,1%)	115 (21,5%)	<0,001
Total de ingredientes activos prescritos con potencial IF	363 (12,6%)	188 (10,8%)	175 (15,2%)	
Número de PA con potencial IF	68 (10,9%)	28 (8,3%)	40 (13,9%)	0,025
Pacientes con ≥ 2 comedicaciones con potencial IF	68 (6,9%)	30 (6,7%)	38 (7,1%)	
IF por grupos terapéuticos (% relativo a las prescripciones por grupo y subgrupo) [&]				
C - Comedicación cardiovascular	79 (22,7%)	29 (13,7%)	50 (36,8%)	0,001
C10 Agentes hipolipemiantes	38 (69,1%)	23 (62,2%)	15 (83,3%)	
C01 Terapia cardíaca	7 (58,3%)	2 (50,0%)	5 (62,5%)	
C09 Agentes del sistema renina-angiotensina	23 (19,5%)	0	23 (42,6%)	
C02 Antihipertensivos	2 (18,2%)	1 (33,3%)	1 (12,5%)	
C07 Betabloqueantes	7 (12,7%)	2 (6,1%)	5 (22,7%)	
C08 Bloqueadores de los canales del calcio	2 (6,5%)	1 (5,6%)	1 (7,7%)	
C03 Diuréticos	2 (3,0%)	0	1 (7,7%)	

Nota 1. [†] Solo se muestran los valores de p <0,05. [‡] Grupo y subgrupo terapéutico ATC (% del total de prescripciones). [&] Porcentaje relativo al número del grupo terapéutico.
Nota 2. DE = desviación estándar; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir; IF = interacciones farmacológicas; PA = principio activo; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir; UD = usuarios de drogas.

Tabla 3

Intensidad de las potenciales IF y resultados clínicos previstos de los pacientes en la cohorte UD

Cohorte UD: pacientes adictos a sustancias (comedicación cardiovascular)		
Grupo terapéutico / **AAD**	**SOF/VEL**	**GLE/PIB**
Pacientes con medicación CV, *n*	**212**	**136**
Pacientes con IF CV , *n* (%)	**29 (13,7%)**	**50 (36,8%)***
Agentes del sistema renina-angiotensina (*n*/N [%])	Enalapril (26/64 [40,6%])	↑ Enalapril (17/54 [31,5%])
	Irbesartán (0/64 [0%])	↑ Irbesartán (2/54 [3,7%])
	Olmesartán (2/64 [3,1%])	↑ Olmesartán (3/54 [5,6%])
	Telmisartán (2/64 [3,1%])	↑ Telmisartán (1/54 [1,9%])
Diuréticos (n/N [%])	Eplerenona (1/53 [1,9%])	↑ Eplerenona (1/13 [7,7%])
Betabloqueantes (n/N [%])	↑ Carvedilol (2/33 [6,1%])	↑ ↑ Carvedilol (5/22 [22,7%])
Agentes hipolipemiantes (n/N [%])	↑ Atorvastatina (12/37 [32,4%])	↑ Atorvastatina (5/18 [27,8%])
	↑ Simvastatina (7/37 [18,9%])	↑ Simvastatina (4/18 [22,2%])
	Ezetimiba (2/37 [5,4%])	↑ Ezetimiba (1/18 [5,6%])
	Gemfibrozilo (0/37 [0%])	↑ ↑ Gemfibrozilo (1/18 [5,6%])
	Pitavastatina (0/37 [0%])	↑ Pitavastatina (2/18 [11,1%])
	Pravastatina (1/37 [2,7%])	↑ Pravastatina (1/18 [5,6%])
	↑ Rosuvastatina (3/37 [8,1%])	↑ Rosuvastatina (1/18 [5,6%])
	↓ Colestiramina (1/37 [2,7%])	Colestiramina (0/18 [0%])
Bloqueadores de los canales del calcio (n/N [%])	↑ ↑ Diltiazem (n=1/18 [5,6%])	↑ Diltiazem (1/13 [7,7%])
Terapia cardíaca (n/N [%])	Amiodarona (0/4 [0%])	↑ Amiodarona (4/8 [50,0%])
	↑ Digoxina (2/4 [50,0%])	↑ Digoxina (1/8 [12,5%])
Antihipertensivos (n/N [%])	↑ Prazosina (1/3 [33,3%])	↑ Prazosina (0/8 [0%])

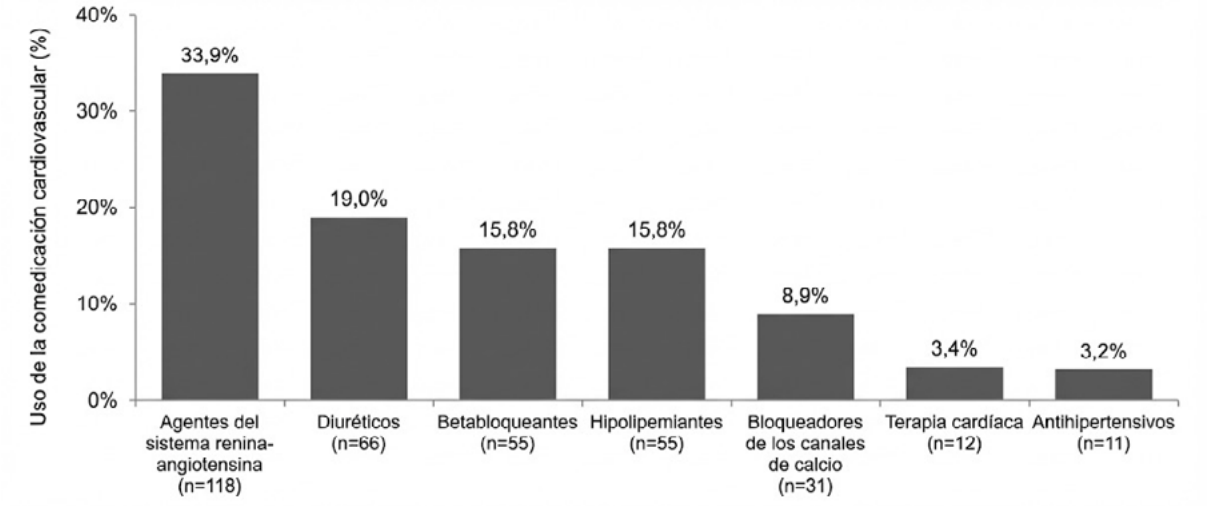
Intensidad de la interacción

Contraindicada	**interacción Significativa**	**Interacción débil**	**Sin interacción**

Nota 1. **p* <0,001.
Nota 2. (↑) = aumento en la comedicación. (↑↑) = aumento en la comedicación + aumento en el AAD. (↓) = disminución en el AAD. n = número de pacientes en tratamiento con la comedicación correspondiente dentro de un grupo terapéutico (GT). (N) = número total de pacientes por GT. Los porcentajes se estimaron dividiendo n (fármaco prescrito con IF) /N (total de IF prescritas por subgrupo).
Nota 3. AAD = antivirales de acción directa; CV = cardiovascular; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir; IF = interacciones farmacológicas; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir; UD = usuarios de drogas.

Figura 2

Comedicaciones cardiovasculares prescritas a la cohorte UD



Nota 1. UD = usuarios de drogas.

Tabla 4

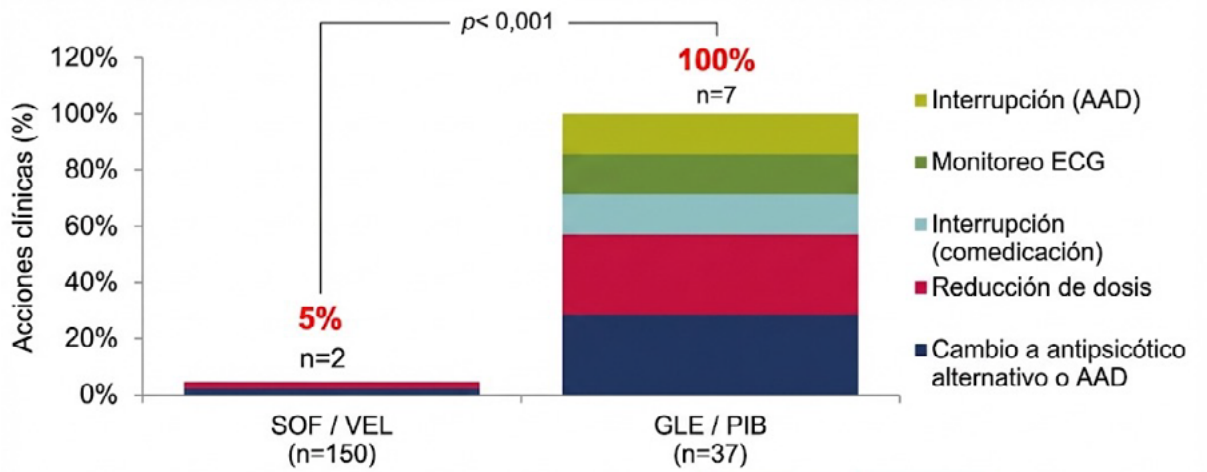
Acontecimientos adversos (AA) vinculados a comedicaciones con IF potenciales según AAD en la cohorte UD

Acontecimientos Adversos vinculados a medicación cardiovascular con potencial de IF por el AAD en la cohorte de UD (*n*=985)		
AAD	SOF / VEL	GLE / PIB
Número de pacientes con medicación CV, *n*	212	136
Número de pacientes con IF CV, *n* (%)	29 (13,7%)	50 (36,8%)*
Acontecimientos Adversos (AA) reportados, *n* (%)	2 (0,9%)	3 (2,2%)
Agentes del sistema renina-angiotensina asociados a AA		
Enalapril†	0% AE (0 AE/ 26), [Sin AA] *(Sin acción)*	5,9% (1 AE / 17), [Respiratorio] *(Reducción de dosis)*
Agentes hipolipemiantes		
Atorvastatina†	8,3% AE (1 AE/ 12), [Mialgia/miopatía] *(Estatina suspendida)*	20% (1 AE/ 5), [Mialgia/miopatía] *(AAD suspendido)‡*
Simvastatin†	14,3% (1 AE/ 7), [Mialgia/miopatía] *(Monitorización clínica)**	25% (1 AE/ 4), [myalgia/myopathy] *(Estatina suspendida)‡*

Nota 1. * $p < 0{,}001$.
Nota 2. † Resultados expresados como %AA (#AA/pacientes), [descripción del AA], (acción requerida debido al AA). ‡ Se requirió un nuevo tratamiento con AAD dentro de los 6 meses posteriores al final del tratamiento con SOF/VEL o GLE/PIB, lo que se consideró un indicador indirecto de falta de eficacia del régimen AAD.
Nota 3. Los colores verde o naranja representan la intensidad de la interacción. % = El porcentaje de acontecimientos adversos asociados con la medicación se calculó dividiendo el número de pacientes con AA entre el total de pacientes tratados con la medicación correspondiente por grupo de AAD.
Nota 4. AA = acontecimientos adversos; AP = antipsicótico; CV = cardiovascular; AAD = antivirales de acción directa; IF = interacciones farmacológicas; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir; n = número; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir; UD = usuarios de drogas.

Figura 3

Acciones clínicas notificadas en pacientes de la cohorte antipsicóticos con quetiapina prescrita



AAD	SOF/VEL	GLE/PIB	valor *p*
Total de pacientes que toman quetiapina, N (%)	42 (100%)	7 (100%)	
Total de acciones clínicas en pacientes que toman quetiapina, N (%)	2 (4,8%)	7 (100%)	<0,001
<300 mg de quetiapina	0	5 (71,4%)	
>300 mg de quetiapina	2 (100%)	2 (28,6%)	

Nota 1. AAD = antivirales de acción directa; ECG = electrocardiograma; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir; IF = interacciones farmacológicas; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir.

Tabla 5

Características demográficas y clínicas y medicación concomitante en la cohorte antipsicóticos

Grupo AAD	**Total**	**SOF/VEL**	**GLE/PIB**	
N, %	**187 (100%)**	**150 (80,2%)**	**37 (19,8%)**	***p*-valor[†]**
Características demográficas				
Edad en años; media (DE)	52 (10,8)	52,5 (9,4)	50,1 (15,3)	
Mediana (P25-P75)	53 (46 - 57)	53 (46 - 56)	48 (36 - 61)	
Grupos de edad, n (%)				
18 - 44 años	44 (23,5%)	28 (18,7)	16 (43,2%)	
45 - 64 años	125 (66,8%)	110 (73,3)	15 (40,5%)	
≥ 65 años	18 (9,6%)	12 (8,0%)	6 (16,2%)	0,001
Sexo (hombre)	110 (58,8%)	88 (58,7%)	22 (59,5%)	
Comorbilidades asociadas (Top 6), n (%)				
Diabetes	39 (20,9%)	31 (20,7%)	8 (21,6%)	
Hipertensión arterial	37 (19,8%)	30 (20%)	7 (18,9%)	
Dislipidemia	36 (19,3%)	29 (19,3%)	7 (18,9%)	
Obesidad	32 (17,1%)	26 (17,3%)	6 (16,2%)	
Síndrome depresivo	25 (13,4%)	20 (13,3%)	5 (13,5%)	
EPOC	18 (9,6%)	15 (10,0%)	3 (8,1%)	
Otros[‡]				
ICC, media (DE)	1,0 (1,0)	1,0 (1,1)	0,9 (0,9)	
Comorbilidades específicas, n (%)				
Cirrosis	10 (5,3%)	8 (5,3%)	2 (5,4%)	
Predicción de fibrosis, puntuación FIB-4				
Sin fibrosis (F0 - F1), <1,45 puntos	64 (34,2%)	49 (32,7%)	15 (40,5%)	
Intermedia (F2), 1,45 - 3,25 puntos	40 (21,4%)	35 (23,3%)	5 (13,5%)	
Fibrosis (F3 - F4), >3,25 puntos	83 (44,4%)	66 (44,0%)	17 (45,9%)	
Adicciones				
Alcoholismo crónico	18 (9,6%)	14 (9,3%)	4 (10,8%)	
Opioides	13 (7,0%)	10 (6,7%)	3 (8,1%)	
Sedantes-ansiolíticos	40 (21,4%)	32 (21,3%)	8 (21,6%)	
Cannabis	47 (25,1%)	38 (25,3%)	9 (24,3%)	
Cocaína	27 (14,4%)	22 (14,7%)	5 (13,5%)	
Heroína	15 (8,0%)	12 (8,0%)	3 (8,1%)	
Duración del tratamiento con AAD, en semanas: n (%)				
8 semanas	30 (16,0%)	0 (0,0%)	30 (81,1%)	
12 semanas	155 (82,9%)	149 (99,3%)	6 (16,2%)	
16 semanas	2 (1,14%)	1 (0,7%)	1 (2,7%)	

Nota 1. [†] Solo se muestran los valores de p <0,05. [‡] Otros (Total n) = insuficiencia renal (9); enfermedad cerebral (8); insuficiencia cardiaca (8); asma (8); enfermedad arterial periférica (6); neoplasias malignas (5); cardiopatía isquémica (4).
Nota 2. AAD = antivirales de acción directa; DE = desviación estándar; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI = gastrointestinal; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir; ICC = índice de comorbilidad de Charlson; IMC = índice de masa corporal; P25-P75 = percentil 25 - percentil 75; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 6

Medicación concomitante, número de IF según el número de comedicaciones y grupos/subgrupos terapéuticos implicados en la cohorte antipsicóticos

Grupo AAD	**Total**	**SOF/VEL**	**GLE/PIB**	
N (%)	**187 (100%)**	**150 (80,2%)**	**37 (19,8%)**	***p*-valor[†]**
Medicación concomitante				
Total de ingredientes activos prescritos (%)	963	746	217	
Número de AI	337	217	120	
Ingredientes activos prescritos: media (DE)	5,1 (1,2)	5,0 (1,2)	5,9 (1,2)	**<0,001**
Pacientes con ≥ 2 ingredientes activos (%)	162 (86,6%)	130 (86,7%)	32 (86,5%)	**0,98**
Medicación concomitante (% del total de prescripciones y por grupo)				
C - Sistema cardiovascular[‡]	81 (8,4%)	59 (7,9%)	22 (10,1%)	**0,30**
C09 Agentes del sistema renina-angiotensina	27 (33,3%)	20 (33,9%)	7 (31,8%)	
C03 Diuréticos	17 (21,0%)	13 (22,0%)	4 (18,2%)	
C10 Agentes hipolipemiantes	11 (13,6%)	9 (15,3%)	2 (9,1%)	
C07 Betabloqueantes	11 (13,6%)	9 (15,3%)	2 (9,1%)	
C08 Bloqueadores de los canales del calcio	8 (9,9%)	6 (10,2%)	2 (9,1%)	
C01 Terapia cardíaca	4 (4,9%)	1 (1,7%)	3 (13,6%)	
C02 Antihipertensivos	3 (3,7%)	1 (1,7%)	2 (9,1%)	
N - Sistema nervioso‡	546 (56,7%)	436 (58,4%)	110 (50,7%)	**0,04**
N05 Psicolépticos	289 (52,9%)	230 (52,8%)	59 (53,6%)	
N06 Psicoanalépticos	84 (15,4%)	68 (15,6%)	16 (14,5%)	
N02 Analgésicos	80 (14,7%)	59 (13,5%)	21 (19,1%)	
N03 Antiepilépticos	64 (11,7%)	56 (12,8%)	8 (7,3%)	
N07 Otros fármacos del sistema nervioso	29 (5,3%)	23 (5,3%)	6 (5,5%)	
Principal medicación concomitante por el grupo terapéutico principal, (%) [&]				
N - Fármacos del sistema nervioso				
Antipsicóticos				
Quetiapina	49 (9,0%)	42 (9,6%)	7 (6,4%)	
Paliperidona	33 (6,0%)	28 (6,4%)	5 (4,5%)	
Olanzapina	32 (5,9%)	26 (6,0%)	6 (5,5%)	
Aripiprazol	14 (2,6%)	11 (2,5%)	3 (2,7%)	
Risperidona	9 (1,6%)	6 (1,4%)	3 (2,7%)	
Clozapina	3 (0,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
Potenciales IF, n (%), n (%)				
Pacientes con potencial IF	92 (49,2%)	65 (43,3%)	27 (73%)	**0,001**
Total de ingredientes activos prescritos con potencial IF	141 (14,6%)	95 (12,7%)	46 (21,2%)	**0,001**
Número de PA con potencial IF	40 (11,9%)	18 (8,3%)	22 (18,3%)	**<0,001**
Pacientes con ≥ 2 comedicaciones con potencial IF	32 (17,1%)	23 (15,3%)	9 (24,3%)	
IF por grupos terapéuticos (% relativo a las prescripciones por grupo y subgrupo)				
N - Sistema nervioso	70 (12,8%)	45 (10,3%)	25 (22,7%)	**<0,001**
N05 Psicolépticos	53 (18,3%)	34 (14,7%)	19 (32,2%)	**0,002**
N02 Analgésicos	13 (16,2%)	8 (13,6%)	5 (23,8%)	
N03 Antiepilépticos	4 (6,2%)	3 (5,4%)	1 (12,5%)	

Nota 1. [†] Solo se muestran los valores de p <0,05. [‡] Grupo y subgrupo terapéutico ATC (% del total de prescripciones). [&] Porcentaje relativo al número del grupo terapéutico.
Nota 2. DE = desviación estándar; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir; IF = interacciones farmacológicas; PA = principio activo; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir.

Tabla 7

Intensidad de las IF potenciales y resultados clínicos previstos en la cohorte antipsicóticos

Cohorte antipsicóticos: pacientes tratados con antipsicóticos (AP)		
Grupo terapéutico / **AAD (*n*)**	**SOF/VEL (150)**	**GLE/PIB (37)**
Nº Pacientes con IF de AP, n (%)	**34 (23%)**	**19 (51%)***
Antipsicóticos (n/N [%])	Quetiapina (42/150 [28,0%])	↑ Quetiapina (7/37 [18,9%])
	↑ Paliperidona (28/150 [18,7%])	↑ Paliperidona (5/37 [13,5%])
	Aripiprazol (11/150 [7,3%])	↑ Aripiprazol (3/37 [8,1%])
	Clotiapina (9/150 [6,0%])	↑ Clotiapina (1/37 [2,7%])
	↑ Risperidona (6/150 [4,0%])	↑ Risperidona (3/37 [8,1%])
	Clozapina (3/150 [2,0%])	↑ Clozapina (0/37 [0%])

Intensidad de la interacción

Contraindicada	interacción Significativa	Interacción débil	Sin interacción

Nota 1. *p <0,001.
Nota 2. (↑) = aumento en la comedicación. (↓) = disminución en el AAD. n = número de pacientes en tratamiento con la comedicación correspondiente dentro de un grupo terapéutico (GT). (N) = número total de pacientes por GT. Los porcentajes se estimaron dividiendo n (fármaco prescrito con IF)/N (total de IF prescritas por subgrupo).
Nota 3. AAD = antivirales de acción directa; AP = antipsicótico; CV = cardiovascular; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir; IF = interacciones farmacológicas; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir.
Nota 4. Intensidad de la interacción.

Tabla 8

Acontecimientos adversos (AA) vinculados a comedicaciones con potenciales IF según AAD en la cohorte antipsicóticos

AAs vinculado a antipsicóticos con potencial de IF por el AAD en la cohorte de antipsicóticos (n=187)		
AAD	**SOF / VEL**	**GLE / PIB**
Número de pacientes con medicación AP, n	150	37
Número de pacientes con IF de AP, n (%)	34 (23%)	19 (51%)*
AA notificados, n (%)	0	2 (5,4%)**
Antipsicóticos asociados a AA		
Quetiapina†&	0% AE (0 AE/ 42); [Sin AA] *(Sin acción)*	14% (1AE / 7); [Extrapiramidal] *(AAD suspendido)*
Paliperidona†	0% AE (0 AE/ 28) [Sin AA] *(Sin acción)*	20% (1 AE/ 5); [Sedación] *(Reducción de dosis)*

Nota 1. * p <0,001; ** p = 0,038.
Nota 2. † Resultados expresados como %AA (#AA/pacientes), [descripción del AA], (acción requerida debido al AA). ‡ Se requirió un nuevo tratamiento con AAD dentro de los 6 meses posteriores al final del tratamiento con SOF/VEL o GLE/PIB, lo que se consideró un indicador indirecto de falta de eficacia del régimen AAD. & La dosis de quetiapina fue <300 mg/día.
Los colores verde o naranja representan la intensidad de la interacción. % = El porcentaje de acontecimientos adversos asociados con la medicación se calculó dividiendo el número de pacientes con AA entre el total de pacientes tratados con la medicación correspondiente por grupo de AAD.
Nota 3. AA = acontecimientos adversos; AP = antipsicótico; CV = cardiovascular; AAD = antivirales de acción directa; IF = interacciones farmacológicas; GLE/PIB = glecaprevir/pibrentasvir; n = número; SOF/VEL = sofosbuvir/velpatasvir.

nervioso (12,8%), en particular psicolépticos (18,3%), analgésicos (16,2%) y antiepilépticos (6,2%). La proporción de prescripciones del sistema nervioso con IF potenciales fue más del doble en GLE/PIB que en SOF/VEL (22,7% vs 10,3%, p<0,001).

Para los antipsicóticos, GLE/PIB mostró un riesgo de IF significativamente mayor (51% vs 23%, p<0,001) en comparación con SOF/VEL (Tabla 7); con quetiapina prescrita solo en el 14,2% de los pacientes con GLE/PIB, mientras que el 85,7% correspondía a SOF/VEL. Cabe destacar que todos los pacientes con GLE/PIB tratados con quetiapina requirieron intervención clínica (Figura 3).

AA vinculados a comedicaciones con IF potenciales según AAD

Los AA vinculados a potenciales IF en la cohorte antipsicóticos se resumen en la Tabla 8. Se identificaron dos AA, ambos en el grupo GLE/PIB (p=0,038). Un paciente que recibía quetiapina a <300 mg/día y GLE/PIB desarrolló síntomas extrapiramidales que condujeron a la suspensión

del AAD. No se notificaron AA con quetiapina a ninguna dosis en el grupo SOF/VEL.

La paliperidona se prescribió con mayor frecuencia en el grupo SOF/VEL, sin AA asociados. En contraste, en el grupo GLE/PIB, el uso de paliperidona se asoció con sedación en el 20% de los casos, lo que requirió reducción de dosis. Aunque otros antipsicóticos mostraron potenciales de interacción significativos o débiles, no se notificaron AA y no fueron necesarias acciones clínicas.

Acciones clínicas notificadas en pacientes con quetiapina a la dosis prescrita

Las acciones clínicas incluyeron ajustes de dosis, cambio a un antipsicótico alternativo, modificación del régimen de AAD o interrupción temporal del tratamiento, según la naturaleza y gravedad de la IF prevista. Hubo 49 pacientes tratados con quetiapina, la mayoría con SOF/VEL (85,7% vs 14,2%). El estudio evaluó la necesidad de intervenciones clínicas para dosis de quetiapina por debajo y por encima de 300 mg/día cuando se combinaba con regímenes AAD (Figura 3). Todos los pacientes con GLE/PIB que tomaban quetiapina a dosis ≤300 mg/día o >300 mg/día requirieron acciones clínicas. Para SOF/VEL, no se requirieron intervenciones con dosis de quetiapina ≤300 mg; las intervenciones fueron necesarias únicamente para dos pacientes con dosis más altas.

Discusión

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que examina las potenciales IF asociadas con AAD pangenotípicos específicamente en pacientes españoles con infección crónica por VHC que usan drogas o reciben tratamientos antipsicóticos, utilizando datos de práctica clínica real. Los hallazgos indican que el riesgo de IF es particularmente relevante en estos dos grupos vulnerables y que GLE/PIB se asocia con una mayor frecuencia de interacciones potenciales y de acciones clínicas relacionadas que SOF/VEL.

IF en UD

De forma consistente con estudios de Alemania e Italia (Hintz et al., 2021; Nava et al., 2023), nuestra cohorte de UD presentó un perfil complejo de multimorbilidad y una exposición sustancial a la polifarmacia, en particular a terapias cardiovasculares. La hipertensión y la dislipidemia fueron las comorbilidades más frecuentes, lo que refleja una población clínicamente vulnerable en la que el riesgo de IF constituye una consideración terapéutica importante (Nava et al., 2023). El uso de medicamentos del sistema nervioso también fue común, con aproximadamente el 40% de los UD que recibieron agentes de la clase ATC N, lo que se ajusta estrechamente a las proporciones notificadas en cohortes alemanas (Hintz et al., 2021).

Los pacientes tratados con SOF/VEL eran generalmente de mayor edad, tenían más comorbilidades y puntuaciones más altas de ICC, y estaban expuestos a una gama más amplia de comedicaciones que los tratados con GLE/PIB. A pesar de esta mayor polifarmacia, las IF potenciales se identificaron con mayor frecuencia entre los receptores de GLE/PIB, en consonancia con el perfil de interacción de los regímenes basados en inhibidores de la proteasa (Hintz et al., 2021). Este patrón sugiere que el riesgo de IF en los UD está impulsado principalmente por las propiedades farmacológicas del agente antiviral más que por el número total de medicaciones concomitantes.

Las estatinas fueron una fuente frecuente de riesgo de interacción. Atorvastatina y simvastatina, que están contraindicadas para la coadministración con GLE/PIB, seguían siendo prescritas en algunos pacientes y se asociaron con IF clínicamente significativas. Estos hallazgos ponen de relieve lagunas en la optimización de la medicación en la práctica clínica real y subrayan la necesidad de una revisión sistemática de las terapias concomitantes. De forma consistente con la evidencia española previa, los pacientes en tratamiento con GLE/PIB mostraron una mayor proporción de interacciones clínicamente relevantes en el sistema cardiovascular y en el sistema nervioso (Turnes et al., 2024).

En conjunto, estas observaciones respaldan el uso preferente de regímenes con menor riesgo de interacciones, tales como SOF/VEL, en los UD con perfiles clínicos y terapéuticos complejos. También refuerzan la importancia de una evaluación multidisciplinar de la medicación al inicio del tratamiento.

Pacientes que reciben tratamiento antipsicótico

Los pacientes en tratamiento con antipsicóticos típicamente recibían más de cinco PA concomitantes, y aproximadamente la mitad presentaban potenciales IF potenciales, lo cual es consistente con evidencia previa que muestra altos niveles de polifarmacia y frecuentes IF con psicotropos en poblaciones psiquiátricas (Pinkoh et al., 2023). SOF/VEL fue prescrito con mayor frecuencia en estos pacientes, lo cual es coherente con su perfil favorable de interacciones y su idoneidad para individuos con múltiples comorbilidades (Fagiuoli et al., 2023; Hintz et al., 2021). En contraste, GLE/PIB se asoció con una mayor proporción de interacciones clínicamente significativas que requirieron acciones terapéuticas, especialmente en pacientes tratados con quetiapina o paliperidona. Estas observaciones se alinean con el perfil esperado de IF de los regímenes basados en inhibidores de la proteasa y subrayan la importancia de seleccionar la terapia antiviral de acuerdo con la carga psiquiátrica y de comedición del paciente.

En general, estos hallazgos destacan la necesidad de una estrecha coordinación entre los servicios de hepatología, psiquiatría y farmacia al tratar el VHC en pacientes que

toman antipsicóticos. Una revisión cuidadosa de la medicación psicotrópica al iniciar AAD puede ayudar a anticipar interacciones y reducir el riesgo de acontecimientos adversos evitables. Estos hallazgos también pueden informar futuras actualizaciones de las guías de práctica clínica y contribuir a estrategias de salud pública orientadas a mejorar la microeliminación del VHC en poblaciones vulnerables.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, la superposición clínica entre el uso de antipsicóticos y el consumo de drogas dificulta separar la contribución de cada factor a las potenciales IF observadas. En segundo lugar, el verificador de interacciones de Liverpool no considera los efectos acumulativos de regímenes multidroga o de combinaciones con perfiles de toxicidad superpuestos, comunes en pacientes que reciben medicación psicotrópica o terapias de sustitución de opioides (Andersen et al., 2021; Davidson et al., 2022). En tercer lugar, el diseño retrospectivo puede conducir a un registro incompleto de diagnósticos, prescripciones o acontecimientos adversos, y las prácticas de documentación pueden variar entre centros sanitarios (Gonzalez-Colominas et al., 2023). Es poco probable que estas limitaciones hayan afectado a la comparación entre grupos de AAD, pero deben considerarse al interpretar los resultados. Además, debe reconocerse un posible sesgo de prescripción, ya que los pacientes que recibieron SOF/VEL presentaban una mayor carga de comorbilidades y polifarmacia, lo que puede haber influido en la preferencia de los clínicos por este régimen y contribuido parcialmente a las diferencias observadas entre los grupos de tratamiento. Por otra parte, la base de datos BIG-PAC solo incluye información del Sistema Nacional de Salud español; por lo tanto, los tratamientos prescritos en la sanidad privada no fueron capturados. Finalmente, la evaluación de interacciones se basó en la versión de noviembre de 2022 de la herramienta de Liverpool, y actualizaciones posteriores pueden modificar la relevancia prevista de algunas IF.

A pesar de las limitaciones de este estudio, nuestros hallazgos sugieren que, en la práctica clínica real en España, los pacientes con VHC tratados con antipsicóticos y los con adicción a sustancias presentan un alto riesgo de IF potenciales, particularmente si son tratados con GLE/PIB. Las interacciones potenciales entre AAD y comedicaciones requieren un enfoque integral para su seguimiento clínico, con el fin de optimizar el tratamiento y mejorar su seguridad mediante la elección del AAD disponible con el menor potencial de IF.

Conclusiones

Nuestros hallazgos indican que los pacientes con VHC que usan drogas o reciben tratamiento antipsicótico afrontan un alto riesgo de IF potenciales, en particular con GLE/PIB. Estas interacciones pueden comprometer la seguridad del tratamiento y requieren una estrecha monitorización clínica y ajustes terapéuticos. Dada la alta prevalencia de comorbilidades y de polifarmacia en estos pacientes, optimizar la selección de los AAD es crucial. SOF/VEL parece tener un perfil de seguridad más favorable en este contexto. Un enfoque multidisciplinar, que integre farmacéuticos y clínicos, es esencial para minimizar riesgos y asegurar un tratamiento eficaz. Estudios prospectivos futuros deberían validar estos hallazgos y explorar estrategias para mitigar las IF, incluyendo herramientas basadas en IA para la detección temprana y la optimización personalizada del tratamiento. Dado el alto nivel de polifarmacia observado en ambas cohortes, la participación de farmacéuticos clínicos es crucial para optimizar el tratamiento, identificar IF potenciales en la evaluación basal y reducir acontecimientos adversos evitables durante la terapia antiviral.

Declaración del Comité de Ética de la Investigación

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España.

Declaración de consentimiento informado

No fue necesario el consentimiento del paciente, de acuerdo con el Artículo 5 del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, que regula los estudios observacionales con medicamentos de uso humano (MINISTERIO DE SANIDAD, 2020).

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos que respaldan este estudio se basan en registros de pacientes, y no hay ningún enlace disponible; la información se proporciona de forma agregada previa solicitud del estudio. Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio no están disponibles debido a la naturaleza de los datos (procedentes de pacientes pertenecientes al Sistema Nacional de Salud).

Financiación

Este estudio fue financiado por Gilead Sciences, España.

Contribuciones de los autores

Ignacio Hernández, Cándido Hernández y Marinela Méndez concibieron el estudio. Ignacio Hernández, Cándido Hernández y Marinela Méndez participaron en su diseño y contribuyeron a su diseño. Ignacio Hernández

recopiló los datos y realizó el análisis estadístico. Alfonsina Trento redactó el primer borrador. Juan Turnes, Antonio García-Herola, Marinela Méndez, Cándido Hernández, Alfonsina Trento, Ramón Morillo-Verdugo, Francisco Pascual e Ignacio Hernández interpretaron los resultados y revisaron críticamente y aprobaron la versión final del manuscrito.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Antoni Sicras y a la Dra. Elena Rebollo-Gómez por su apoyo en el análisis de datos y la redacción del manuscrito.

Conflictos de Interés

Los autores han recibido financiación no condicionada a resultados por su participación como ponentes/consultores/investigadores: Juan Turnes (AbbVie, Gilead Sciences, MSD), Antonio García Herola (AbbVie, Gilead Sciences), Ramón Morillo-Verdugo (AbbVie, Gilead Sciences, Janssen, MSD, ViiV Healthcare), Francisco Pascual (Gilead). Cándido Hernández y Marinela Méndez son empleados de Gilead Sciences, España. Ignacio Hernández y Alfonsina Trento son empleados de Atrys Health, una organización de investigación por contrato que recibió fondos de Gilead para llevar a cabo este estudio. El patrocinador, incluida tanto la compañía farmacéutica como su filial local, no tuvo ningún papel en el análisis ni en la interpretación de los datos. Los autores conservaron el control editorial completo y la responsabilidad sobre el contenido final.

Referencias

AASLD. (2022). *IDSA (Infectious Disease Society of America): HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C*. Retrieved from https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSA_HCVGuidance_October_24_2022.pdf

Andersen, F. D., Simonsen, U., & Andersen, C. U. (2021). Quetiapine and other antipsychotics combined with opioids in legal autopsy cases: A random finding or cause of fatal outcome? *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *128*(1), 66-79. https://doi.org/10.1111/bcpt.13480

Bhattacharya, D., Aronsohn, A., Price, J., Lo Re, V., & Panel, A.-I. H. G. (2023). Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*, *ciad319*. https://doi.org/10.1093/cid/ciad319

Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, *40*(5), 373-383. https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8

Davidson, K., Boyle, A., Barclay, S., Boxall, E., Fleming, C., Gossman, P., McAvennie, J., Reilly, E., Sheridan, E., Sommerville, A., & Marra, F. (2022). *THU-424. The quetiapine question: management strategies for drug-drug interactions with antipsychotics and direct acting antivirals; a multi-centre review* EASL 2022, London. https://doi.org/10.1016/S0168-8278(20)31196-X

Degenhardt, L., Peacock, A., Colledge, S., Leung, J., Grebely, J., Vickerman, P., Stone, J., Cunningham, E. B., Trickey, A., Dumchev, K., Lynskey, M., Griffiths, P., Mattick, R. P., Hickman, M., & Larney, S. (2017). Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*, *5*(12), e1192-e1207. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30375-3

Di Marco, L., La Mantia, C., & Di Marco, V. (2022). Hepatitis C: Standard of Treatment and What to Do for Global Elimination. *Viruses*, *14*(3). https://doi.org/10.3390/v14030505

Dick, T. B., Lindberg, L. S., Ramirez, D. D., & Charlton, M. R. (2016). A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatology*, *63*(2), 634-643. https://doi.org/10.1002/hep.27920

European Association for the Study of the, L., Clinical Practice Guidelines Panel, C., representative, E. G. B., & Panel, m. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series(★). *Journal of Hepatology*, *73*(5), 1170-1218. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018

Fagiuoli, S., Toniutto, P., Coppola, N., Ancona, D. D., Andretta, M., Bartolini, F., Ferrante, F., Lupi, A., Palcic, S., Rizzi, F. V., Re, D., Alvarez Nieto, G., Hernandez, C., Frigerio, F., Perrone, V., Degli Esposti, L., & Mangia, A. (2023). Italian Real-World Analysis of the Impact of Polypharmacy and Aging on the Risk of Multiple Drug-Drug Interactions (DDIs) in HCV Patients Treated with Pangenotypic Direct-Acting Antivirals (pDAA). *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *19*, 57-65. https://doi.org/10.2147/TCRM.S394467

Fiore, V., Manca, V., Colpani, A., De Vito, A., Maida, I., Madeddu, G., & Babudieri, S. (2023). Facing HCV as a Major Public Healthcare Threat in Italy: Epidemiology and Micro-Elimination Pathways among Underserved Populations. *Healthcare (Basel)*, *11*(14). https://doi.org/10.3390/healthcare11142109

Gao, L. H., Nie, Q. H., & Zhao, X. T. (2021). Drug-Drug Interactions of Newly Approved Direct-Acting Antiviral Agents in Patients with Hepatitis C. *International Journal of General Medicine*, *14*, 289-301. https://doi.org/10.2147/IJGM.S283910

Gonzalez-Colominas, E., Lopez-Mula, C., Martinez-Casanova, J., Luque, S., Conde-Estevez, D., Monge-Escartin, I., & Ferrandez, O. (2023). Primary care electronic medication record discrepancies in patients starting treatment at a hospital-based ambulatory care pharmacy and impact on prevalence of potential drug-drug interactions. *Eur J Hosp Pharm*, *30*(6), 333-339. https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002963

Gutierrez-Rojas, L., de la Gandara Martin, J. J., Garcia Buey, L., Uriz Otano, J. I., Mena, A., & Roncero, C. (2023). Patients with severe mental illness and hepatitis C virus infection benefit from new pangenotypic direct-acting antivirals: Results of a literature review. *Gastroenterología y Hepatologia*, *46*(5), 382-396. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.06.001

Hintz, A., Umland, T., Niess, G., Guendogdu, M., Moerner, A., & Tacke, F. (2021). Pharmacotherapy Profiles in People with Opioid Use Disorders: Considerations for Relevant Drug-Drug Interactions with Antiviral Treatments for Hepatitis C. *Pathogens*, *10*(6). https://doi.org/10.3390/pathogens10060648

MINISTERIO DE SANIDAD, C. Y. B. S. (2020). *Clasificación Internacional de Enfermedades. 10a revisión. Modificación clínica. 3a edición*. Retrieved from https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/Clasif_Inter_Enfer_CIE_10_rev_3_ed.diag.pdf

Moore, K. J., Gauri, A., & Koru-Sengul, T. (2019). Prevalence and sociodemographic disparities of Hepatitis C in Baby Boomers and the US adult population. *J Infect Public Health*, *12*(1), 32-36. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.08.003

Nava, F. A., Mangia, A., Riglietta, M., Somaini, L., Foschi, F. G., Claar, E., Maida, I., Ucciferri, C., Frigerio, F., Hernandez, C., Dovizio, M., Perrone, V., Degli Esposti, L., & Puoti, M. (2023). Analysis of Patients' Characteristics and Treatment Profile of People Who Use Drugs (PWUDs) with and without a Co-Diagnosis of Viral Hepatitis C: A Real-World Retrospective Italian Analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, *19*, 645-656. https://doi.org/10.2147/TCRM.S409134

Pineda, J. A., Climent, B., Garcia, F., Garcia Deltoro, M., Granados, R., Gomez, F., Macias, J., Mena, A., Merchante, N., Ochoa, E., Roncero, C., Ruiz, J. J., Tellez, F., & Morano, L. (2020). Executive summary: Consensus document of GEHEP of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), along with SOCIDROGALCOHOL, SEPD and SOMAPA on hepatitis C virus infection management in drug users. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, *38*(3), 127-131. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.09.006

Pinkoh, R., Rodsiri, R., & Wainipitapong, S. (2023). Retrospective cohort observation on psychotropic drug-drug interaction and identification utility from 3 databases: Drugs.com(R), Lexicomp(R), and Epocrates(R). *PloS One*, *18*(6), e0287575. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287575

POLARIS. (2024). *Polaris Observatory - Historical Data* Retrieved from https://cdafound.org/polaris-regions-dashboard/

Rifai, M. A., Gleason, O. C., & Sabouni, D. (2010). Psychiatric care of the patient with hepatitis C: a review of the literature. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, *12*(6), PCC.09r00877. https://doi.org/10.4088/PCC.09r00877whi

Schulte, B., Wubbolding, M., Marra, F., Port, K., Manns, M. P., Back, D., Cornberg, M., Stichtenoth, D. O., Honer Zu Siederdissen, C., & Maasoumy, B. (2020). Frequency of Potential Drug-Drug Interactions in the Changing Field of HCV Therapy. *Open Forum Infect Dis*, *7*(2), ofaa040. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa040

Sicras-Mainar, A., Enriquez, J. L., Hernández, I., Sicras-Navarro, A., Aymerich, T., & Leon, M. (2019). Pmu146 Validation and Representativeness of the Spanish Big-Pac Database: Integrated Computerized Medical Records for Research into Epidemiology, Medicines and Health Resource Use (Real Word Evidence). *Value in Health*, *22*, S734. https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.1764

The University of Liverpool. (2024). *HEP Drug Interactions*. Retrieved from https://www.hep-druginteractions.org/checker

Turnes, J., Garcia-Herola, A., Morillo-Verdugo, R., Mendez, M., Hernandez, C., & Sicras-Mainar, A. (2024). Impact of potential multiple drug-drug interactions on the adverse event profile of patients with hepatitis C treated with pangenotypic direct-acting antivirals in Spain. *Rev Esp Sanid Penit*, *26*(3), 98-112. https://doi.org/10.18176/resp.00095

Voeller, A., Razavi-Shearer, D., Gamkrelidze, I., Razavi-Shearer, K., Blach, S., & Razavi, H. (2023). *Total HCV patients treated with direct acting antivirals since 2014* AASLD 2023, Boston, US. https://www.natap.org/2023/AASLD/AASLD_42.htm

Winter, R. J., Sheehan, Y., Papaluca, T., Macdonald, G. A., Rowland, J., Colman, A., Stoove, M., Lloyd, A. R., & Thompson, A. J. (2023). Consensus recommendations on the management of hepatitis C in Australia's prisons. *Medical Journal of Australia*, *218*(5), 231-237. https://doi.org/10.5694/mja2.51854

World Health Organisation. (2023). *Hepatitis C* Retrieved from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

World Health Organization. (2022). *The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). Published 2022.* . Retrieved from https://www.who.int/standards/classifications/other-classifications/the-anatomical-therapeutic-chemical-classification-system-with-defined-daily-doses