

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**ELIMINACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.  
Una población de atención preferente: los  
UDVP y exUDVP.**

**ELIMINATION OF HEPATITIS VIRUS C. A preferred  
population of care: UDVP and exUDVP.**

**Autora: Danae Moreno Alcaide  
Director: Dr. Javier Crespo García**

**Santander, Septiembre 2017**



**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

## Índice

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resumen</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>Introducción</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Objetivos</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>Material y métodos</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>Resultados</b> .....   | <b>11</b> |
| Características generales de la cohorte.....  | 11        |
| Caracterización de la infección por el VHC.....   | 12        |
| Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC.....  | 14        |
| Factores asociados con una adecuada atención sanitaria.....   | 15        |
| Caracterización de la infección por el virus de la hepatitis B y/o por el virus de la inmunodeficiencia humana..... | 17        |
| <b>Discusión</b> .....  | <b>18</b> |
| Cascada de atención.....  | 18        |
| Tratamiento universal.....  | 18        |
| Información y Educación.....  | 19        |
| Diagnóstico en paso único.....  | 19        |
| Limitaciones.....   | 20        |
| <b>Conclusiones</b> .....   | <b>21</b> |
| <b>Bibliografía</b> .....   | <b>22</b> |
| <b>Agradecimientos</b> .....  | <b>23</b> |

## RESUMEN

La infección por VHC es muy prevalente en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). En este estudio hemos analizado la cascada de atención en pacientes sometidos a tratamiento sustitutivo con opiáceos. **Objetivos:** 1) Evaluar la tasa de cribado, detección sistemática y evaluación de la prevalencia de la infección por el VHC, VHB y VIH en la población de estudio, 2) Investigar la realización de una adecuada caracterización de la infección en esta población. 3) Analizar el tipo de tratamiento y la eficacia del mismo y, 4) Definir y dibujar la cascada de atención de la población de estudio.

**Material y métodos:** Estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo que ha incluido un total de 288 sujetos UDVP o exUDVP en tratamiento sustitutivo con opiáceos. Las variables principales han sido: AntiVHC, Carga viral, Genotipo, Ecografía abdominal, Fibroscan y tratamiento antiviral.

**Resultados:** Se efectuó cribado de la infección por el VHC en 235 de los sujetos (81,6%), siendo positivo en 152 de los pacientes analizados (64,7%). En 133 sujetos de los 152 pacientes anti-VHC positivo, se practicó una determinación de PCR-VHC. Se documentó una infección activa por el VHC (PCR-VHC positivo) en 105 pacientes (79%). El genotipo se determinó en 67 casos; la mayoría corresponden al genotipo1 (n= 39; 58,2%) y genotipo3 (n= 20; 29,85%). La ecografía y el fibroscan solo se efectuaron en los que recibieron tratamiento antiviral (38% del total de pacientes con anti-VHC y el 55% de los pacientes PCR-VHC positivos).

**Conclusiones:** La cascada de la atención del VHC de los UDVP y exUDVP en tratamiento sustitutivo con opiáceos, es inadecuada. La eficacia del tratamiento es idéntica a la población general. Es probable que se deban implementar programas de atención integral al paciente con VHC que incluyan una formación adecuada y la instauración de nuevos métodos asistenciales, como el diagnóstico en un solo paso.

**Palabras clave:** VHC, UDVP, tratamiento sustitutivo, diagnóstico en paso único

## ABSTRACT

HCV infection is highly prevalent in injecting drug users (PWID). In this study we analyzed the cascade of care in patients undergoing opiate replacement therapy. **Objectives:** 1) To evaluate the rate of screening, systematic detection and evaluation of the prevalence of HCV, HBV and HIV infection in the study population; 2) To investigate the proper characterization of the infection in this population. 3) Analyze the type of treatment and the efficacy of it and, 4) Define and draw the cascade of care of the study's population.

**Material and methods:** An epidemiological, observational and retrospective study that included a total of 288 PWID or exPWID subjects in surrogate treatment with opiates. The main variables were: AntiVHC, Viral load, Genotype, Abdominal ultrasound, Fibroscan and antiviral treatment.

**Results:** HCV infection was screened in 235 of the subjects (81.6%), being positive in 152 of the patients analyzed (64.7%). In 133 subjects of the 152 anti-HCV positive patients, a PCR-HCV assay was performed. An active HCV infection (HCV-PCR positive) was documented in 105 patients (79%). The genotype was determined in 67 cases; the majority corresponded to genotype 1 (n = 39, 58.2%) and genotype 3 (n = 20, 29.85%). Ultrasonography and fibroscan were only performed in those receiving antiviral therapy (38% of all patients with anti-HCV and 55% of HCV-positive patients).

**Conclusions:** The cascade of HCV care of the PWIDs and exPWID in substitution treatment with opiates is inadequate. The efficacy of the treatment is identical to the general population. It is likely that comprehensive HCV patient care programs that include suitable training and the introduction of new care methods, such as one-step diagnosis, should be implemented.

**Keywords:** HCV, PWID, substitution treatment, one-step diagnosis

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública mundial, con una prevalencia entre el 1 y el 1,5% de la población, lo que supone más de 80 millones de personas infectadas por el VHC, de las cuales 350.000 fallecen cada año <sup>(1)</sup>.

La infección por VHC es la causa más frecuente de hepatitis crónica en nuestro medio. En este sentido, un amplio estudio epidemiológico realizado en diferentes países publicado en el 2006 estimó que el 27% de las cirrosis y el 25% de los hepatocarcinomas eran atribuibles al VHC.

El VHC se transmite principalmente por vía parenteral (85%), siendo las principales fuentes de infección el uso compartido de material de inyección en adictos a drogas por vía parenteral y la reutilización o la esterilización inadecuada de equipo médico en el medio sanitario. Un mecanismo de transmisión similar es el que se produce como resultado de los tatuajes o de la colocación de piercings. La vía de transmisión sexual es poco efectiva (<2%), al igual que la transmisión vertical (madre-hijo). El VHC comparte varios de estos mecanismos de transmisión con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que justifica la elevada frecuencia en la que existe coinfección.

La epidemiología de la infección en Europa está cambiando por cuatro factores fundamentales: a) el incremento de la seguridad en las transfusiones sanguíneas, b) la mejora de las condiciones sanitarias, c) la continua expansión de la exposición a drogas por vía parenteral y d) la inmigración procedente de zonas endémicas. Actualmente, los factores con más impacto son el aumento de los UDVP, lo que ha provocado un incremento de la prevalencia y cambios en la distribución de los genotipos, aumentando el genotipo 3, propio de este colectivo, y el 4, asociado a la población inmigrante.

Los países de nuestro entorno han implementado diferentes políticas de cribado y de diagnóstico de formas ocultas de la infección por VHC, que se basan en los datos epidemiológicos anteriores. Estas políticas centran los programas de cribado en entornos de alta prevalencia (p.ej. internos en prisiones), grupos en los que además de la elevada prevalencia existe una infectividad alta (p.ej. usuarios de drogas por vía parenteral) o incluso en sujetos que recibieron hemoderivados antes del año 1990. Países como Francia y Escocia disponen de una política definida de cribado. En España, el Plan Estratégico Nacional frente al VHC ha supuesto un cambio de primera magnitud en nuestro país con respecto a las medidas de vigilancia epidemiológica, tratamiento y prevención, tanto primaria como secundaria y terciaria.

El VHC puede provocar una infección aguda o crónica (*figura 1*). La primera tiene lugar cuando han pasado menos de 6 meses con respecto a la posible exposición. Su curso suele ser silente y muy raramente provoca una hepatitis aguda grave. Tras el contagio, el aclaramiento espontáneo del virus se produce en el 15-45% de los casos y en los restantes la infección se cronifica. Al cabo de unos 20 años, el 20% de los infectados desarrollará cirrosis, complicaciones de la hipertensión portal y/o carcinoma hepatocelular. En los pacientes con cirrosis el riesgo de carcinoma hepatocelular se

sitúa entre el 2-4% anual y el 33% de los enfermos fallecen al año del diagnóstico del tumor. La progresión a la cirrosis y aparición de HCC puede verse influenciada por diversos factores que pueden acelerar su desarrollo: sexo masculino, consumo excesivo de alcohol, coinfección VHB o VIH, o la inmunosupresión.

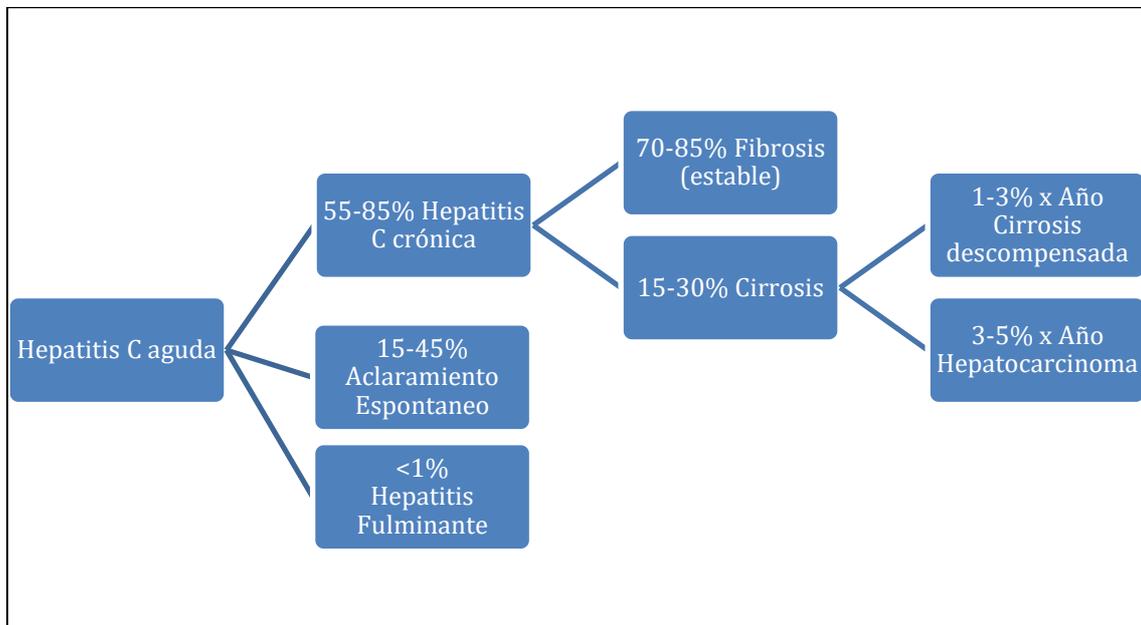


Figura 1. Historia natural de la Hepatitis C.

La hepatitis C es una enfermedad sistémica. Los pacientes con infección crónica por el VHC pueden presentar manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad, como son crioglobulinemia, glomerulonefritis, tiroiditis, síndrome de Sjögren, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cutáneas, como liquen plano o porfiria cutánea tarda. Las manifestaciones extrahepáticas empeoran el pronóstico de los pacientes y su propia presencia refuerza el uso de tratamiento antiviral, pues se curan o mejora su curso cuando se elimina el virus.

A pesar de que la incidencia de la infección por el VHC se está reduciendo, la carga futura de la enfermedad se incrementará. Un reciente análisis sugiere que la carga de la enfermedad en términos de cirrosis y sus complicaciones alcanzarán, en España, su punto álgido cerca del año 2025, motivado, entre otras causas por un diagnóstico muy tardío debido a que muchas de las personas infectadas desconocen la infección debido a su curso indolente. En efecto, se estima que sólo están diagnosticados entre un 24 y un 35% de los pacientes con infección activa. Por este motivo, la distribución actual de los pacientes con VHC según el grado de fibrosis, donde predominan los grados 1 y 2 de fibrosis, se espera que progresen a estadios más avanzados de la enfermedad hepática en los próximos años.

En España, los últimos datos epidemiológicos derivan de la cohorte ETHON, una cohorte compuesta por más de 10000 sujetos de la población general de entre 18 y 80 años de edad, y que se ha recogido entre los años 2015 y 2016. Las principales conclusiones de este estudio son: la prevalencia actual de la infección es del 1,2% (claramente inferior a las cifras reportadas con anterioridad) y, quizás lo más sorprendente, la prevalencia de viremia es inferior al 50%, lo que sugiere que el

número de pacientes tratados en nuestro país es muy elevado, lo que sumado a una eficacia superior al 95% y la ausencia de efectos secundarios explica estos resultados.

Pese a las buenas noticias en cuanto a la prevalencia e incidencia global de la VHC; en la población de usuarios (y ex usuarios) de drogas por vía parenteral (UDVP), que son uno de los grupos con mayor afectación por esta infección, está aumentando la incidencia de VHC en los últimos años en los jóvenes de entre 17 y 35 años <sup>(2,3)</sup>. Probablemente debido al repunte en el consumo de heroína que se está produciendo en la actualidad. Los UDVP tienen alto riesgo de sufrir hepatitis C, siendo la probabilidad de estar con el VHC del 50% en este colectivo <sup>(3)</sup>. A pesar de esta elevada prevalencia, la captación de sujetos infectados por el VHC ha sido baja históricamente, siendo inferior al 10% en la mayoría de las series documentadas. Esta baja atracción al sistema sanitario se produce por una combinación de barreras que dificultan el acceso a los sistemas sanitarios, entre los que se encuentran barreras inherentes al servicio sanitario y otras propias del propio paciente, incluyendo la previa complejidad del tratamiento, los numerosos efectos secundarios del interferón, la estigmatización de esta infección con la subsiguiente discriminación y, finalmente la limitada capacidad de tratamiento.

A pesar de que en la actualidad la mayor parte de estas dificultades han desaparecido: el tratamiento es extremadamente sencillo, carente de efectos secundarios y la capacidad del sistema sanitario (al menos, el español) es enorme para esta patología, los UDVP (y los exUDVP) siguen constituyendo un colectivo de pacientes en los que la tasa de tratamiento es realmente baja. Probablemente, este hecho se produce por una combinación de información insuficiente tanto de los profesionales como de los pacientes, y la persistencia de la estigmatización de esta enfermedad y de quienes la padecen.

España es un país muy situado para abordar este problema de una forma global, probablemente uno de los mejores del mundo. Desde la instauración del Plan Estratégico Nacional frente a la Hepatitis C, el tratamiento de la infección por VHC está indicado en todos los pacientes con una infección crónica por el VHC, siendo los UDVP (y exUDVP) un colectivo prioritario de atención dado que son un foco de futuras infecciones. En múltiples estudios realizados anteriormente, quedo constancia de que el tratamiento de los pacientes con mayor grado de fibrosis hepática en primer lugar, no es suficiente para atajar la enfermedad <sup>(2)</sup>.

De hecho, se ha observado que más del 90% de las nuevas infecciones de VHC en el mundo son atribuidas a usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) <sup>(4)</sup>, por lo que se antoja necesario atajar las limitaciones que tiene este colectivo para acceder al tratamiento del VHC. Además, la prevalencia de VHC en UDVP puede llegar a ser de hasta el 60-80% <sup>(4)</sup>, lo que conlleva una gran problemática y perpetuidad de la infección. En contraposición a lo que ocurre en otros colectivos en los que como hemos comentado anteriormente, la prevalencia de la enfermedad está disminuyendo muy significativamente en los últimos años gracias en gran parte a los nuevos tratamientos (antivirales libres de interferón).

El cambio conceptual que se está produciendo en relación con esta infección, de la curación individual a la eliminación, hay que centrarse en el tratamiento global como una de las herramientas más importantes en las políticas de eliminación.

El modelo de "Tratamiento como prevención" ha demostrado disminuir la prevalencia y las comorbilidades asociadas en el colectivo UDVP; puesto que la prevención primaria con los programas de educación, de dispensación de jeringas, etc resulta insuficiente para conseguir este objetivo, debido a que el VHC es 10 veces más transmisible que el VIH (en el cual las medidas educacionales conllevan mayor beneficio) <sup>(5)</sup>. Este modelo de tratamiento es coste-efectivo sobre todo en los UDVP, tanto porque hace posible la prevención de futuros casos de infección por el virus, como porque evita la transmisión secundaria de los que ya están infectados <sup>(6)</sup>.

Por todo ello, es de trascendental importancia conocer la situación de uno de los colectivos más afectados por esta enfermedad y que ya están en el sistema sanitario: los sujetos que están sometidos a tratamiento sustitutivo. De esta forma, conoceremos la situación de una parte del colectivo de UDVP (probablemente en los que es más fácil la atención), la cascada de atención en estos pacientes, la tasa de tratamiento y los motivos por los que no se produce una evaluación y tratamiento completos de esta enfermedad.

El concepto de "cascada de atención" surgió en el contexto del cuidado de las personas infectadas por el VIH, habiéndose utilizado en muchos documentos sobre la atención de las personas VIH positivas, tanto en lo que se refiere a diagnóstico y tratamiento como a políticas de control sanitario. Este concepto se aplica cada vez con más frecuencia en relación con el VHC, aunque no existen unas definiciones claras que permitan la comparación entre diferentes series. Las etapas claves en esta cascada asistencial con respecto al VHC son: Cribado del 100% de las personas en riesgo de padecer esta infección, confirmación del diagnóstico en caso de detección de anticuerpos frente al VHC mediante PCR, adecuada caracterización virológica (carga viral y genotipo), caracterización de la enfermedad por el VHC (ecografía abdominal y fibroscan), tratamiento adecuado de la infección, control de la curación de la infección y seguimiento para evitar las potenciales reinfecciones, tan frecuentes en este colectivo.

En este estudio hemos analizado la cascada de atención en un colectivo muy determinado: los pacientes de tres centros de atención al drogodependiente de Cantabria, en tratamiento sustitutivo crónico y estable con metadona o suboxone. En estos pacientes hemos analizado la tasa de cribado de la infección por VHC (y también VIH y VHB), la confirmación del tratamiento mediante PCR, la caracterización virológica (carga viral y genotipo), la caracterización de la enfermedad mediante ecografía abdominal y fibroscan y, finalmente, la tasa de pacientes tratados así como la evaluación de la RVS y su seguimiento.

Probablemente esta parte del colectivo de UDVP y ExUDVP (que están en tratamiento sustitutivo y en seguimiento por el centro de drogodependencias), sea la que tenga un mayor y más fácil acceso al diagnóstico y tratamiento de la infección por VHC. En el estudio ANRS-AERLI se constató que los usuarios de Crack tienen más limitado el

acceso al sistema sanitario, posiblemente porque no existe tratamiento sustitutivo frente a esta droga y a que el Crack está muy asociado a la infección por VHC <sup>(7)</sup>.

## **OBJETIVOS**

1. Evaluar la tasa de cribado, detección sistemática y evaluación de la prevalencia de la infección por el VHC, VHB y VIH en la población de estudio
2. Investigar la realización de una adecuada caracterización de la infección por VHC en la población de estudio.
3. Analizar el tipo de tratamiento y la eficacia del régimen antiviral elegido en la población de estudio.
4. Definir y dibujar la cascada de atención de la población de estudio.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño y población.** El estudio se ha efectuado en tres centros de atención al drogodependiente de la Comunidad Autónoma de Cantabria. La población objeto de estudio han sido los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) con consumo activo de drogas y/o exUDVP con diagnóstico de dependencia a opiáceos en tratamiento sustitutivo con derivados opioides con o sin patología dual. Se han estudiado un total de 288 sujetos UDVP o exUDVP en tratamiento sustitutivo con opiáceos.

### **Criterios de inclusión:**

- Usuarios de drogas por vía parenteral con consumo activo de drogas y/o exADVP con diagnóstico de dependencia a opiáceos en tratamiento sustitutivo con derivados opioides con o sin patología dual.
- Tratamiento sustitutivo estable, definiendo éste como un tratamiento continuado de al menos 1 año.
- Aceptan participar, comprenden y otorgan su Consentimiento Informado.
- Acceso a la historia clínica completa

### **Criterios de exclusión:**

- No cumplen los criterios del apartado anterior.

**Tamaño muestral.** Es un estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo dirigido a toda la población atendida en los centros de atención al drogodependiente que cumplan los criterios arriba indicados, por lo que no aplica el cálculo de tamaño muestral.

### **Variables de estudio.**

- Hemos considerado variables principales de nuestro estudio las siguientes: AntiVHC, Carga viral (PCR) del VHC en UI/ml, Genotipo VHC, Ecografía abdominal, Fibroscan, Remisión para tratamiento y tratamiento antiviral.
- Asimismo se han analizado las siguientes variables secundarias: Bioquímicas (Perfil de ingreso completo, incluyendo función renal, Perfil lipídico, HOMA. HBA1c, Hemograma completo, Estudio coagulación, Serología frente a VHB (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) y VIH (anti-VIH1 y 2). En su caso, carga viral VHB y VIH.). Todas las variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, analíticas, virológicas, exploraciones complementarias y terapéuticas de recogerán en un cuaderno de recogida de datos y posteriormente se ha diseñado un excel para su posterior exportación al programa SSPS.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para el análisis estadístico se utilizó SPSS 20. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, expresado en frecuencias y medianas con rango. Las variables cuantitativas analizadas se expresaron en medias con desviaciones estándar.

## RESULTADOS

|                                 | n total= 288 | %     |
|---------------------------------|--------------|-------|
| <b>Sexo</b>                     |              |       |
| Hombres                         | 238          | 82,64 |
| Mujeres                         | 50           | 17,36 |
| <b>Tipo de Droga</b>            |              |       |
| Heroína                         | 137          | 47,57 |
| Heroína + Cocaína               | 90           | 31,25 |
| Cocaína                         | 38           | 13,19 |
| Otras                           | 2            | 0,69  |
| Desconocido                     | 21           | 7,29  |
| <b>Tipo de Via</b>              |              |       |
| Parenteral                      | 119          | 41,32 |
| Otras                           | 36           | 12,5  |
| Desconocido                     | 136          | 47,22 |
| <b>Drogadicción Activa</b>      |              |       |
| Si                              | 60           | 20,83 |
| No                              | 82           | 28,47 |
| Ocasional                       | 146          | 50,69 |
| <b>Tratamiento sustitutivo</b>  |              |       |
| Metadona                        | 221          | 76,74 |
| Suboxone                        | 15           | 5,2   |
| Pendiente de asignar            | 52           | 18,06 |
| <b>Tratamiento psiquiátrico</b> |              |       |
| Si                              | 105          | 36,46 |
| No                              | 183          | 63,54 |
| <b>Alcohol</b>                  |              |       |
| Si                              | 113          | 39,24 |
| No                              | 175          | 60,76 |

Tabla 1. Características generales de la población total estudiada (n=288).

**Características generales de la cohorte.** Hemos analizado un total de 288 pacientes, siendo la población mayoritariamente masculina (82,64%). Las características de la muestra que hemos estudiado, se observan en la *tabla 1*. La edad media de los sujetos incluidos en el estudio es de 46 años. La edad media estimada de inicio de la drogadicción de estos sujetos fue de 21 años. El tipo de droga consumido con más frecuencia fue la heroína sola o acompañada de cocaína (47% y 31% respectivamente), siendo la vía de consumo más habitual la parenteral (41%). En cerca de un tercio de los pacientes, se desconoce la vía de drogadicción, aunque es probable que se trate de una vía parenteral no reconocida (*figura 2*).

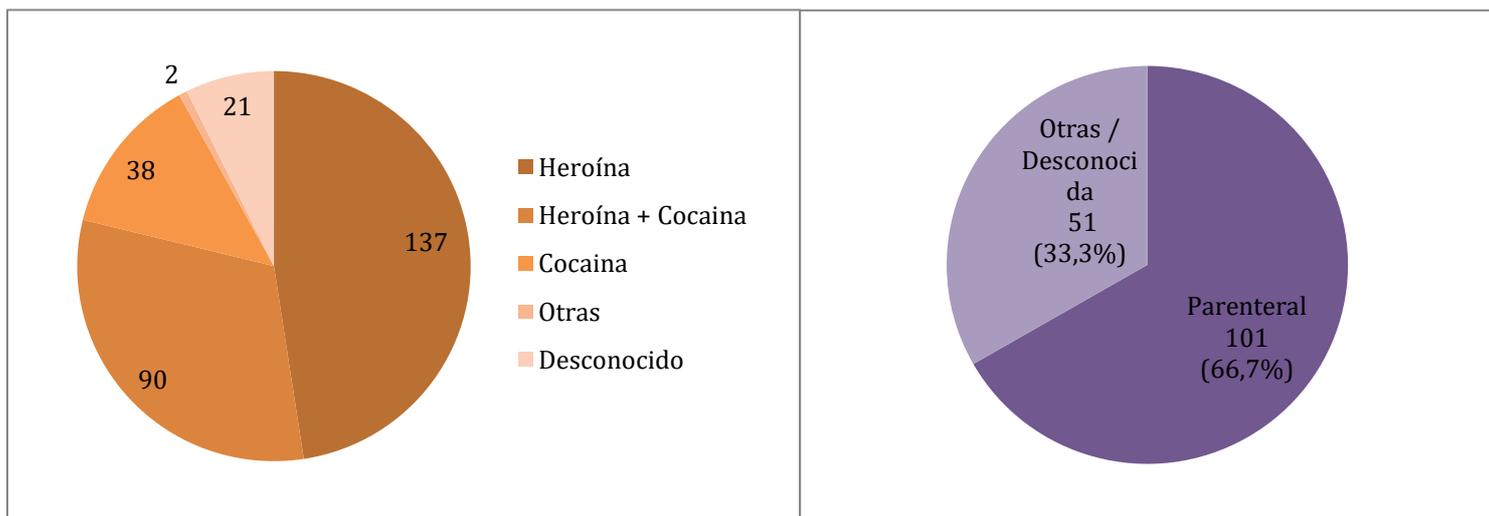


Figura 2. Droga consumida por los UDVP o exUDVP en la población total estudiada (izquierda). Vía de administración en sujetos anti-VHC positivos (derecha).

La metadona fue el tratamiento sustitutivo empleado con más frecuencia (*tabla 1*). A pesar de que se trata de una población en tratamiento sustitutivo con opiáceos, un 20,8% de los pacientes reconoce el consumo habitual de drogas y hasta el 50,6% consumo ocasionalmente diferentes drogas ilícitas. Dos aspectos que merece la pena resaltar, es la elevada frecuencia de consumo perjudicial de alcohol (hasta el 39% de los pacientes) y la elevada frecuencia de trastornos psiquiátricos, precisando tratamiento antidepresivo, ansiolítico y/o antipsicótico un tercio de los pacientes analizados.

**Caracterización de la infección por el VHC (*Tabla 2, Tabla 3 y Figura 3*):** De los 288 sujetos incluidos en el estudio, se efectuó un cribado de la infección por el VHC mediante la determinación de anticuerpos frente al VHC en 235 de los sujetos (81,6%), siendo positivo en 152 de los pacientes analizados (64,7%). En 133 sujetos de los 152 pacientes anti-VHC positivo, se practicó, al menos en una ocasión, una determinación de PCR del VHC. No hemos observado diferencias significativas entre aquellos a los que se determinó la PCR y aquellos en los que no consta que ésta se hiciera en ningún momento. Se documentó una infección activa por el VHC (PCR-VHC positivo) en 105 pacientes (79%); por lo tanto, se produjo un aclaramiento espontáneo de la infección en 28 casos (21%). El genotipo se determinó en 67 casos; en la mayoría corresponden al genotipo 1 (n= 39; 58,2%) y genotipo 3 (n= 20; 29,85%). Los restantes 6 pacientes estaban infectados por el genotipo 2 (n= 2) y genotipo 4 (n= 4). Por lo tanto, podemos concluir que la caracterización virológica completa de la infección por el VHC se efectuó en los 67 pacientes en los que se determinaron anti-VHC, PCR y genotipo y en los 28 pacientes en los que los anticuerpos frente al VHC fueron positivos y la viremia positiva. La ecografía y el fibroscan solo se efectuaron en los 58 pacientes remitidos para evaluación de tratamiento antiviral.

|                          | VHC Positivo | VHC Negativo | No evaluado | Valor p |
|--------------------------|--------------|--------------|-------------|---------|
| <b>Hombres</b>           | 127          | 70           | 40          |         |
| <b>Mujeres</b>           | 25           | 13           | 12          | ns      |
| <b>Tipo de droga</b>     |              |              |             |         |
| Heroína                  | 90           | 22           | 25          |         |
| Heroína + Cocaína        | 60           | 21           | 9           |         |
| Cocaína                  | 0            | 35           | 3           |         |
| Otras                    | 2            | 5            | 16          | 0,001   |
| <b>Tipo de vía</b>       |              |              |             |         |
| Parenteral               | 101          | 7            | 11          |         |
| Otras                    | 51           | 76           | 42          | 0,001   |
| <b>Droga activa</b>      |              |              |             |         |
| Si                       | 41           | 18           | 1           |         |
| No                       | 111          | 65           | 52          | 0,001   |
| <b>Alcohol</b>           |              |              |             |         |
| Si                       | 66           | 38           | 9           |         |
| No                       | 86           | 45           | 44          | 0,01    |
| <b>Enf. Psiquiátrica</b> |              |              |             |         |
| Si                       | 73           | 35           | 15          |         |
| No                       | 79           | 48           | 38          | 0,04    |
| <b>Tto Psiquiátrico</b>  |              |              |             |         |
| Si                       | 65           | 26           | 14          |         |
| No                       | 87           | 57           | 39          |         |
| <b>VIH</b>               |              |              |             |         |
| Si                       | 36           | 1            | 3           |         |
| No                       | 90           | 79           | 3           |         |
| No evaluado              | 26           | 3            | 47          | 0,001   |
| <b>HbsAg</b>             |              |              |             |         |
| Si                       | 5            | 2            | 1           |         |
| No                       | 106          | 77           | 3           |         |
| No evaluado              | 41           | 4            | 49          | 0,001   |

Tabla 2. Diferencias entre resultado de anti-VHC.

| n total = 288    | Evaluated | %     | No evaluados | %     |
|------------------|-----------|-------|--------------|-------|
| <b>Anti-VHC</b>  | 235       | 81,6  | 53           | 18,4  |
| <b>PCR-VHC</b>   | 133       | 46,18 | 155          | 53,82 |
| <b>Genotipo</b>  | 67        | 23,26 | 221          | 76,74 |
| <b>Ecografía</b> | 47        | 16,32 | 241          | 83,68 |
| <b>Fibroscan</b> | 31        | 10,76 | 257          | 89,24 |

Tabla 3. Evaluación VHC en la población total estudiada.

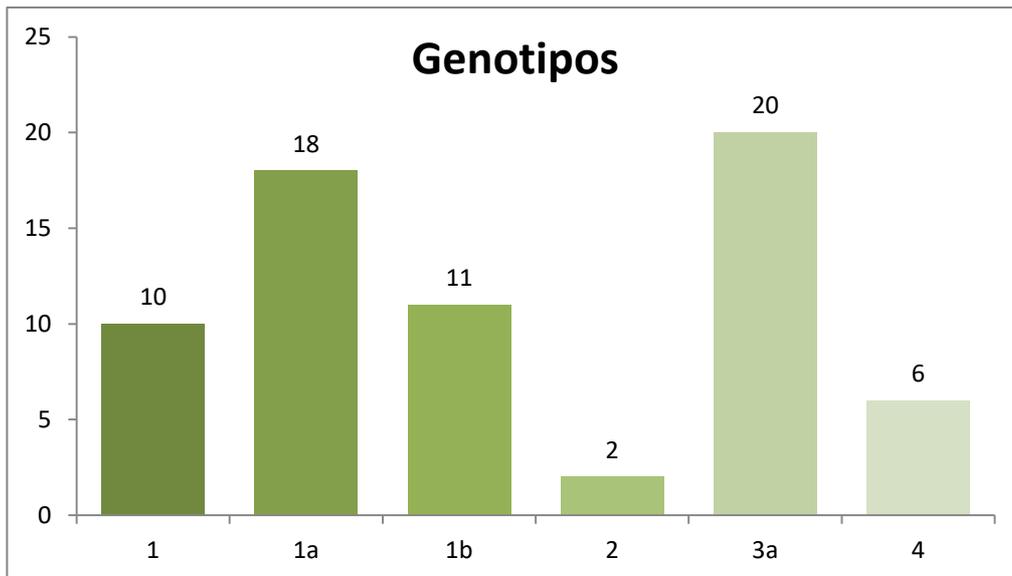


Figura 3. Genotipos de los UDVP (y exUDVP) que han sido analizados.

Además, tras analizar las siguientes variables: el tipo de droga consumida y la vía de administración de esta, la drogadicción activa y las infecciones concomitantes con VIH y VHB; observamos la gran asociación de estas con la infección por VHC. El consumo de alcohol y la patología psiquiátrica subyacente también muestran diferencias significativas en el estudio (aunque en menor grado de asociación).

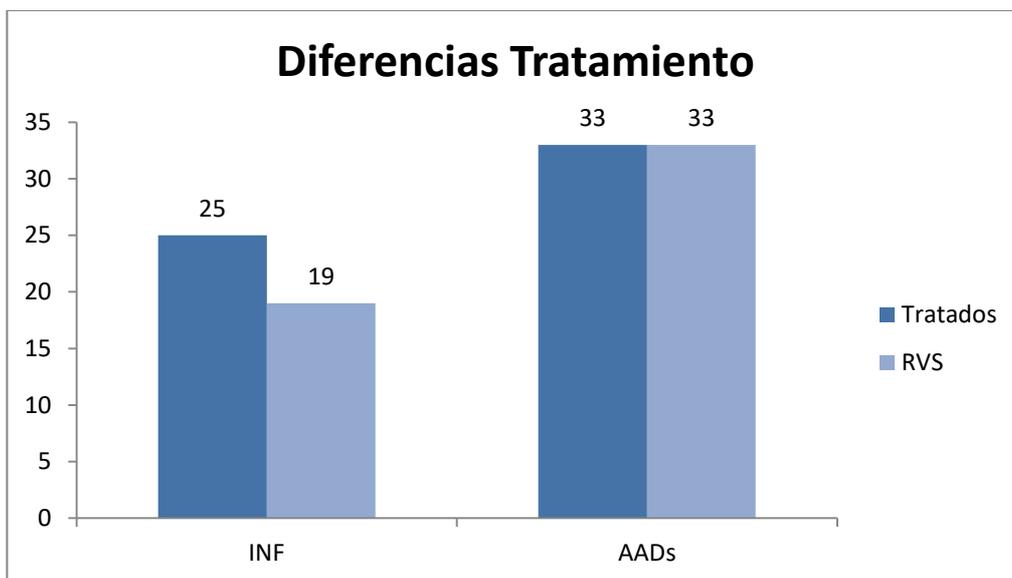


Figura 4. Diferencias entre tratamiento con interferón (INF) y los nuevos antivirales libres de interferón (AADs). RVS= Respuesta viral sostenida.

**Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC (Figura 4):** Del total de pacientes infectados por el VHC, se remitieron para evaluación terapéutica 58 sujetos, lo que supone el 38% del total de pacientes con anti-VHC y el 55% de los pacientes PCR-VHC positivos. Los 58 pacientes que fueron remitidos al especialista para evaluar la necesidad de tratamiento, fueron finalmente tratados el 100%. De éstos, se trataron con un régimen que incluía IFN 25 enfermos, de los que han obtenido una RVS 19 (76%); los restantes 33 pacientes fueron tratados con agentes antivirales directos en regímenes libres de IFN, abatiéndose la RVS en el 100% de los casos.

La cascada de la atención a la infección por el VHC se observa en las *figuras 5 y 6*.

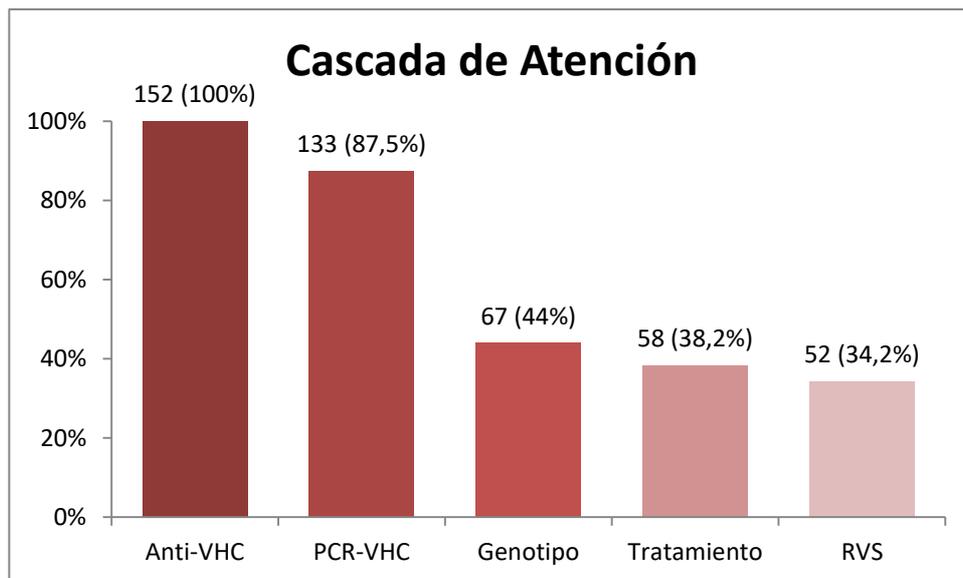


Figura 5. Cascada de atención de los anti-VHC positivos (n=152).

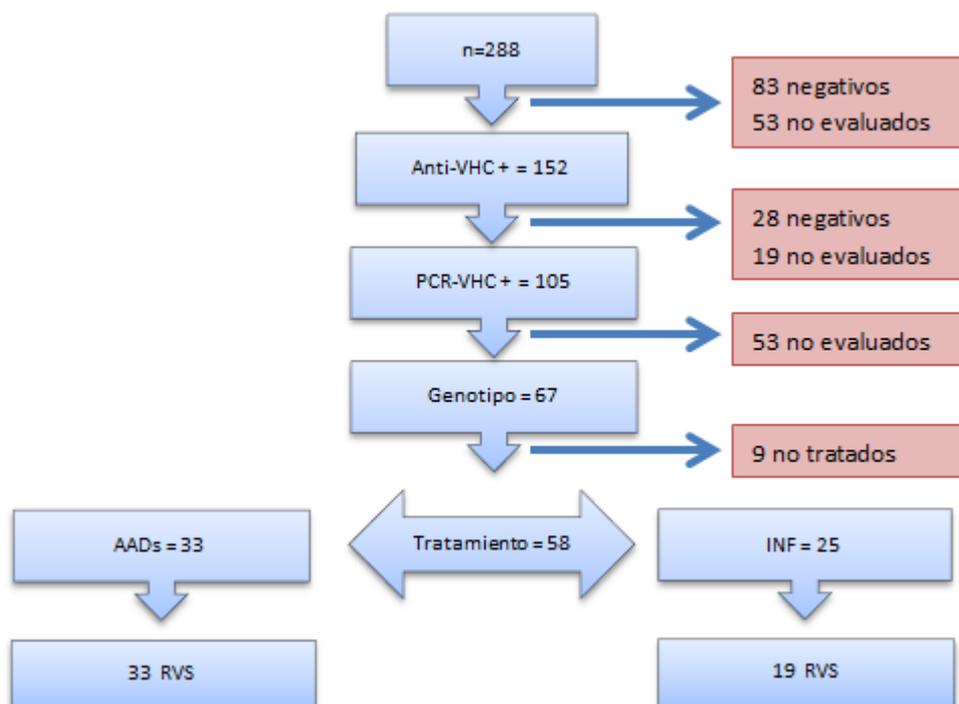


Figura 6. Pérdidas de casos durante la cascada de atención.

**Factores asociados con una adecuada atención sanitaria.** Si aceptamos que todos los pacientes con una infección por el virus de la hepatitis C deben ser tratados, debemos considerar que una adecuada atención sanitaria incluye la remisión para una evaluación terapéutica en algún momento de su atención. Como apuntamos antes, ésta remisión solo se produjo en 58 casos. Cuando analizamos los factores asociados a una menor probabilidad de ser sometido a tratamiento antiviral, observamos que los

sujetos con un consumo activo de drogas ilícitas, se asocia a una menor probabilidad de recibir tratamiento antiviral ( $p < 0,04$ ) tal y como se observa en la *tabla 4*.

| <b>N total: 152</b>      | <b>Tratados</b> | <b>No tratados</b> | <b>Valor p</b> |
|--------------------------|-----------------|--------------------|----------------|
| <b>Tto VHC</b>           | 58 (38,2%)      | 94 (61,8%)         |                |
| <b>VIH</b>               |                 |                    |                |
| Positivo                 | 19              | 17                 |                |
| Negativo                 | 31              | 59                 |                |
| No determinado           | 8               | 18                 | ns             |
| <b>HbsAg</b>             |                 |                    |                |
| Positivo                 | 1               | 4                  |                |
| Negativo                 | 42              | 64                 |                |
| No determinado           | 15              | 26                 | ns             |
| <b>Sexo</b>              |                 |                    |                |
| Hombres                  | 53              | 74                 |                |
| Mujeres                  | 5               | 20                 | 0,31           |
| <b>Tipo de Droga</b>     |                 |                    |                |
| Heroína                  | 36              | 54                 |                |
| Heroína + Cocaína        | 22              | 40                 | ns             |
| <b>Tipo de vía</b>       |                 |                    |                |
| Parenteral               | 44              | 57                 |                |
| Otra                     | 14              | 30                 | ns             |
| <b>Droga Activa</b>      |                 |                    |                |
| Si                       | 11              | 30                 |                |
| No                       | 47              | 64                 | 0,04           |
| <b>Alcohol</b>           |                 |                    |                |
| Si                       | 22              | 44                 |                |
| No                       | 36              | 50                 | 0,1            |
| <b>Enf. Psiquiátrica</b> |                 |                    |                |
| Si                       | 27              | 46                 |                |
| No                       | 31              | 48                 | ns             |
| <b>Tto Psiquiátrico</b>  |                 |                    |                |
| Si                       | 26              | 39                 |                |
| No                       | 32              | 55                 | ns             |
| <b>Tto Sustitutivo</b>   |                 |                    |                |
| Metadona                 | 53              | 89                 |                |
| Suboxone                 | 5               | 5                  | ns             |

*Tabla 4.* Pacientes VHC tratados frente a no tratados.

Ninguna otra de las variables analizadas se asociaron a una menor o mayor probabilidad de remisión para tratamiento (infección por VIH, infección por VHB, sexo, tipo y vía de administración de la droga, consumo de alcohol, enfermedad psiquiátrica y tipo de tratamiento de ésta y o el tipo de tratamiento sustitutivo que reciben). Los resultados del análisis revelan que 11 de los sujetos tratados, continúan con consumo activo de drogas, lo que supone un gran riesgo de reinfección.

**Caracterización de la infección por el virus de la hepatitis B y/o por el virus de la inmunodeficiencia humana (Tabla 5).** De los 288 sujetos incluidos en el estudio, se efectuó un cribado de la infección por el VHB mediante la determinación de HBsAg en 194 (67%) de los sujetos, siendo positivo en 8 de los pacientes analizados (4,1%). La infección por el VIH se descartó mediante la determinación de anticuerpos (y posterior test confirmatorio en caso de positividad de los anticuerpos) en 212 pacientes. Se diagnosticó una infección por el VIH en 40 pacientes (18,8%).

| <b>n total = 288</b> | <b>Positivo</b> | <b>%</b> | <b>Negativo</b> | <b>%</b> | <b>No evaluado</b> | <b>%</b> |
|----------------------|-----------------|----------|-----------------|----------|--------------------|----------|
| <b>Anti-VHC</b>      | 152             | 52,78    | 83              | 28,82    | 53                 | 18,40    |
| <b>Anti-VIH</b>      | 40              | 13,89    | 172             | 59,72    | 76                 | 26,39    |
| <b>HbsAg</b>         | 8               | 2,78     | 186             | 64,58    | 94                 | 32,64    |

*Tabla 5.* Pruebas serológicas en la población total estudiada.

## DISCUSIÓN

**Cascada de atención:** Este estudio ha estimado la cascada de pruebas, cuidados y tratamiento de pacientes en tratamiento sustitutivo en Cantabria, en un momento en el que el Plan Nacional frente a la hepatitis C lleva dos años de vigencia y está aprobado el tratamiento de todos los pacientes con hepatitis C independientemente del estadio de la enfermedad.

Nuestros principales resultados son dos: a pesar de que existe una notable concienciación de la sociedad médica y civil frente al VHC, a cerca del 20% de los sujetos en riesgo de estar infectados por el VHC no se les efectúa cribado de la infección por el VHC (cuando el objetivo es lograr el 100%). Y, quizás, lo que es más importante, la infección se confirma mediante PCR solo en el 87,5% de los pacientes seropositivos y solo son remitidos para evaluar el tratamiento el 44% de los casos, de los cuales no todos llegan a recibirlo finalmente.

Las pérdidas de seguimiento hasta la llegada al tratamiento es evidente (*Figura 6*). 125 sujetos han dejado la evaluación en alguno de sus escalones; a los que debemos sumar los 9 pacientes que no han recibido tratamiento, aun habiendo completado la evaluación virológica.

Y esta ausencia de continuidad asistencial tiene otros aspectos negativos entre los que no es menor la creencia de que todos los sujetos con anticuerpos frente al VHC están enfermos, cuando al menos el 20% habrán aclarado de forma espontánea la infección, en nuestro caso 28 pacientes fueron PCR negativos tras la determinación de anti-VHC positiva y sin haber recibido tratamiento alguno.

**Tratamiento universal:** Nuestros resultados también indican que, a pesar de que nuestro país es el primero del mundo en número de tratamientos corregido por su población, el acceso al tratamiento no es óptimo en este colectivo. De hecho, y dado que el tratamiento de la infección por VHC es universal en este momento, prácticamente todos los pacientes remitidos al especialista acabaron siendo tratados.

Las nuevas terapias libres de interferón (antivirales de acción directa, AAD) y el nuevo Plan Nacional de tratamiento que no limita el acceso a este por el grado de evolución de la enfermedad (como ocurría anteriormente), han supuesto un gran avance en el tratamiento de la hepatitis C. Los nuevos tratamientos tienen mejor eficacia, menos efectos secundarios (que era el principal motivo por el que los pacientes abandonaban el tratamiento) y una menor duración. Incluso, existen AADs que son pangenotípicos; esto es, que son eficaces frente a todos los genotipos del VHC. Así, se ha eliminado la limitación que suponía la terapia con Interferón en aquellos pacientes con descompensación cirrótica, en los que estaba contraindicado este tratamiento <sup>(5)</sup>.

Los nuevos tratamientos han demostrado igual eficacia que en el resto de colectivos en todos los conceptos: Tasa de RVS, adherencia y efectos secundarios. De este modo, se plantea el tratamiento como prevención para la eliminación del VHC; el cual evitaría tanto las nuevas infecciones como la transmisión secundaria de la enfermedad (además, de reducir las comorbilidades del virus <sup>(6)</sup>). El objetivo de este método de tratamiento es el beneficio para la sociedad <sup>(5)</sup>.

La terapia sustitutiva es uno de los factores que influyen en tener un mejor acceso al tratamiento. Esto es debido a que esta parte de los UDVP, están en contacto directo con el sistema de salud por medio del especialista del centro de drogodependencia al que acuden. Asimismo, muchos de estos pacientes no tienen consumo activo en la actualidad lo que también facilita la colaboración al cuidado.

**Información y educación:** Si bien es alentador que casi un tercio de los UDVP con una infección por el VHC haya sido visitado por un especialista y haya sido sometido a un adecuado estudio tanto de su infección como de su enfermedad (incluyendo genotipo, eco abdominal y fibroscan), nuestros resultados confirman la existencia de una brecha significativa entre la atención de su problema adictivo y el adecuado control del VHC.

Para la solución de dicha brecha, es importante la formación a los profesionales que forman parte de la cadena de evaluación de estos pacientes, así como la colaboración estrecha entre ellos; tanto los especialistas de los centros de drogodependencia, como los médicos de atención primaria; incluso, los especialistas hospitalarios.

El metaanálisis realizado por *Rich et al* <sup>(8)</sup>. Basado en los facilitadores de adherencia al tratamiento y acceso al sistema sanitario, los cuales se dividían en 3 grupos:

- 1- Soporte logístico (transporte, alojamiento, salud mental), programas de rehabilitación de drogas, horario flexible en los centros <sup>(8)</sup>. Puesto que muchas de estas personas, tienen hogares inestables o incluso son indigentes y/o tienen asociadas enfermedades mentales, lo que favorece el declive y aislamiento.
- 2- Promover las interacciones positivas con el personal sanitario como el respeto, entendimiento, creación de grupos de apoyo <sup>(8)</sup>. Lo que supone, un beneficio psicosocial en estos pacientes (muchos posiblemente en riesgo de exclusión social).
- 3- Entender la identidad de los UDVP (no insistir en “estar limpio”, dependencias asociadas como el cannabis, efectos adversos con la terapia) <sup>(8)</sup>. Comprender la estigmatización y los problemas asociados que tiene este colectivo.

Finalmente, la información y educación de los propios UDVP es necesaria, labor que viene realizándose desde tiempo atrás, sobre todo por los centros de ayuda al drogodependiente. Favoreciendo los programas de educación sobre las prácticas seguras de inyección, las complicaciones que pueden surgir de esta práctica, promocionando a su vez el cribado de VHC, VIH y VHB de forma periódica, facilitando el acceso al programa de dispensación de jeringuillas, evitando las prácticas sexuales de riesgo, etc. No hay que olvidar aquellos pacientes que han sido tratados con éxito y actualmente siguen con drogadicción parenteral activa; por lo tanto siguen en riesgo de infección por VHC. Estos serán en los que debemos hacer más hincapié en la información y educación sobre las prácticas de riesgo.

**Diagnóstico en paso único:** Son precisas directivas claras que aboguen por el cribado universal y sistemático de la infección por el VHC en el colectivo de sujetos con antecedentes de conductas adictivas, particularmente (pero no exclusivamente) en sujetos con antecedentes de UDVP. La discontinuidad de la cascada asistencial entre la

determinación de la presencia de anticuerpos, la confirmación mediante PCR y la caracterización mediante genotipo, sin duda indica que un potencial diagnóstico en fase única (determinación secuencial y simultánea de anti-VHC, PCR-VHC y genotipo). Y, sin duda, la posibilidad de que este diagnóstico en un paso único esté disponible por parte de los equipos médicos que atienden a este tipo de paciente, sin necesidad de derivación, es probable que sea un hito en la abolición de una de las barreras clásicas de acceso al tratamiento de este tipo de pacientes.

Este método de diagnóstico facilitaría tanto a los pacientes como a los especialistas, no solo el diagnóstico de la infección por VHC en una sola consulta sino también la instauración del tratamiento en menor tiempo, consiguiendo la identificación de aquellos sujetos infectados fácilmente y evitando así la pérdida del seguimiento de muchos de estos pacientes.

El adecuado conocimiento del estado de la infección (activo o pasado) puede permitir adoptar estrategias apropiadas de reducción del riesgo de transmisión de la enfermedad a otros UDVP y evitar (o reducir el riesgo) de reinfecciones. Para ello se debe incrementar la formación entre los especialistas en adicciones y médicos encargados de los centros de atención al drogodependiente, particularmente en la evaluación inicial del paciente y en el control de la curación de la infección, detectando de forma sistemática las potenciales reinfecciones.

Por todo ello, es importante incidir en favorecer la combinación de varios elementos indispensables para la eliminación del VHC, que son: promover el cribado del 100% de los pacientes en riesgo de VHC, posibilitar que todos ellos puedan acceder al tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa libres de interferón, impulsar las terapias sustitutivas y promocionar la educación con programas de ayuda a los UDVP <sup>(9)</sup>.

**Limitaciones.** Nuestro estudio tiene varias limitaciones.

- En primer lugar, y tal y como hemos reflejado de forma constante, nuestro estudio solo se centra en un tipo particular de la población UDVP / exUDVP: aquellos que están en tratamiento sustitutivo. Los resultados en el resto de pacientes en riesgo de exclusión, probablemente serían mucho peores, lo que sugiere que las potenciales medidas de mejora tendrían un impacto aún mayor.
- En segundo lugar, el largo periodo de tiempo que ha pasado desde el inicio de la drogadicción y el momento de la realización de este estudio puede hacer que algunas variables que dependen de la memoria (tiempo medio de inicio de la drogadicción) puedan no ser totalmente correctas.
- En tercer lugar, los resultados se han obtenido solo en tres centros de atención al drogodependiente de una misma comunidad autónoma. Quizás, la generalización de las conclusiones exige la realización de un estudio multicéntrico.

## CONCLUSIONES

1. A pesar de los notables avances en el conocimiento de la historia natural de la hepatitis C, del impacto de esta infección en el conocimiento de la propia población general y, sobre todo, a pesar de la existencia de un tratamiento que induce la curación en la práctica totalidad de los pacientes sin efectos secundarios, la cascada de la atención del VHC de los pacientes UDVP y exUDVP en tratamiento sustitutivo con opiáceos, no es adecuada. De hecho, no se efectúa el cribado en todos los casos y, cuando éste se efectúa, solo se alcanza una caracterización completa de la enfermedad y el adecuado tratamiento de la misma en un tercio de los casos.
2. En aquellos pacientes en los que la atención es adecuada y son remitidos a tratamiento antiviral, la eficacia del mismo es idéntica a la población general <sup>(5,6)</sup>.
3. Es probable que se deban implementar programas de atención integral al paciente con una infección por VHC que incluyan una formación adecuada y la instauración de nuevos métodos asistenciales, como el diagnóstico en un solo paso, aunque estas medidas deberán ser evaluadas de forma prospectiva.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- WHO. Hepatitis C fact sheet no.164. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2013.
- 2- Hellard et al. The Impact of Injecting Networks on Hepatitis C Transmission and Treatment in People Who Inject Drugs. *Hepatology*. 2014 dic;60(6):1861-1870.
- 3- Brendan Jacka, Tanya Applegate, Art F. Poon. Transmission of hepatitis C virus infection among younger and older people who inject drugs in Vancouver, Canada. *Journal of hepatology*. 2016;64:1247-1255.
- 4- Eda Akyar, Kathleen H. Seneca, Serra Akyar, et al. Linkage to Care for Suburban Heroin Users With Hepatitis C Virus Infection. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(5):907-909.
- 5- J. D. Leask, J. F. Dillon. Review article: treatment as prevention – targeting people who inject drugs as a pathway towards hepatitis C eradication. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;44:145-156.
- 6- Natasha K. Martin, Peter Vickerman, Jason Grebely, et al. Hepatitis C Virus Treatment for Prevention Among People Who Inject Drugs: Modeling Treatment Scale-Up in the Age of Direct-Acting Antivirals. *Hepatology*. 2013 nov;58(5):1598-1609.
- 7- Perrine Roux, Daniela Rojas Castro, Khadim Ndiaye, et al. Increased Uptake of HCV Testing through a Community-Based Educational Intervention in Difficult-to-Reach People Who Inject Drugs: Results from the ANRS-AERLI Study. 2016 jun.
- 8- Zachary C. Rich et al. Facilitators of HCV treatment adherence among people who inject drugs: a systematic qualitative review and implications for scale up of direct acting antivirals. *BMC Public Health*. 2016;16:994-1004.
- 9- Anthony Cousien, Viet Chi Tran, Sylvie Deuffic-Burban, et al. Hepatitis C Treatment as Prevention of Viral Transmission and Liver-Related Morbidity in Persons Who Inject Drugs. *Hepatology*. 2016 abr;63(4):1090-1101.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, tengo que agradecerle al Dr. J. Crespo García el acompañamiento y la ayuda recibida durante toda la realización del estudio. Sin su supervisión no hubiera sido posible la realización de este trabajo. En segundo lugar, gracias a mi familia y amigos por el apoyo y cariño recibido en este tiempo; y en especial a ti, por soportar todas las dificultades en el camino y por tu apoyo incondicional.