



# **Factores de riesgo de progresión de fibrosis hepática en usuarios de Centros de Atención a las Drogodependencias**

## **Alumnos:**

Paula Haridían Quintana Díaz

Óliver Quintero Rodríguez

## **Tutores:**

Tutor: Manuel Nicolás Hernández-Guerra

Co-Tutor: Alberto Hernández Bustabad

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría, Universidad de La Laguna,  
Tenerife, España.

Servicio de Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC)

## RESUMEN

**Introducción:** El virus de la hepatitis C (VHC) es causa frecuente de hepatopatía crónica entre pacientes atendidos en Centros de Atención a las Drogodependencias (CADs). Además del VHC activo (carga viral o ARN positivo) otros factores como la ingesta de alcohol pueden influir en la progresión de la fibrosis hepática y cuestionar el tratamiento del VHC. Nuestro objetivo fue evaluar el grado de fibrosis hepática, los factores de riesgo para su progresión, así como el desarrollo de fibrosis avanzada en esta población de alto riesgo de drogodependencia.

**Método:** Análisis retrospectivo tras identificar sujetos participantes en un programa de cribado de VHC iniciado en enero/2017 mediante test de gota de sangre seca (TGSS) en los CADs, y seleccionar aquellos con solicitud de serología previa para VHC. Se registraron variables demográficas, clínicas (incluido el consumo de alcohol elevado >4 unidades/día), y de laboratorio para evaluar la fibrosis y el riesgo de desarrollar fibrosis avanzada (estadio  $\geq$ F2) y cirrosis (F4). Para calcular el grado de fibrosis empleamos scores serológicos (APRI, FIB\_4 y Forns), en el momento de la primera serología y de inclusión en el cribado. El análisis de datos se realizó mediante test Chi-cuadrado, T-student, McNemar y curvas de Kaplan Meier.

**Resultados:** De un total de 907 sujetos participantes en el programa de cribado, disponían de serología previa y datos para estimación de fibrosis 551 y 368 sujetos, respectivamente. De los incluidos, 138 eran ARN positivo (37,5%) y 230 no presentaban infección activa (62,5%). Los sujetos ARN positivo presentaron mayor grado de fibrosis al diagnóstico y mayor riesgo de progresión de fibrosis comparado con los que no tenían infección activa. El consumo elevado de alcohol, que fueron el 25% de la cohorte, se asoció a un mayor riesgo de alcanzar cirrosis (F4) en pacientes con ARN positivo mientras que no impactó en los ARN negativo. La edad (>50 años), el consumo de alcohol y la presencia de infección activa (ARN positivo) fueron variables predictivas independientes de cirrosis en esta población.

**Conclusión:** Los sujetos atendidos en los CADs que son ARN positivo tiene un mayor riesgo de desarrollar cirrosis en el tiempo, y aunque sólo la cuarta parte presentan un consumo excesivo de alcohol este factor aumenta el riesgo. Por lo tanto, en este colectivo que tiene infección activa urge la puesta en marcha de tratamiento multidisciplinar para evitar la progresión de la fibrosis.

## SUMMARY

**Introduction:** Hepatitis C virus (HCV) is considered a major cause of chronic liver disease among subjects attended in drug addiction centers (DACs). Besides HCV active infection (viral load or RNA positive), other factors, such as alcohol consumption, can be involved in liver fibrosis progression, questioning the appropriateness of HCV treatment prescription. We aimed to evaluate the degree of liver fibrosis and risk factors for liver fibrosis progression as well as the development of advanced fibrosis in this population with a high risk of drug dependence.

**Methods:** A retrospective analysis was made to identify participants of a screening HCV program by dried blood testing (DBS) started in January 2017 in DACs and selected those with previous HCV serology. Demographic, clinic (including high alcohol consumption > 4 units/day), and laboratory variables were registered to evaluate fibrosis and the risk of developing advanced fibrosis ( $\geq$ F2) and cirrhosis (F4). To estimate the degree of fibrosis serological scores (APRI, FIB\_4, and Forns) were used in the first HCV serology, and when included in the HCV screening program. Kaplan Meier curves, Chi-square, T-student, and McNemar tests were used for the statistical analysis of the data.

**Results:** A total of 907 participants of the screening program presented previous serology (551) and biochemical data to estimate fibrosis (368). From the included subjects, 138 were HCV-RNA positive (37.5%), and 230 had a non-active infection (62.5%). The positive HCV-RNA group showed a higher fibrosis degree at baseline and a higher risk of fibrosis progression compared with the non-active infection group. High-risk alcohol consumption (25% of our cohort) was associated with a higher risk of developing (F4) in patients with positive RNA while it exhibited no impact on negative RNA. Age (>50years), alcohol consumption, and presence of active infection (positive RNA) were independent predictor factors for cirrhosis in this population.

**Conclusion:** Subjects attended in DACs with positive RNA show a higher risk of cirrhosis development over time and, although only 25% presented excessive alcohol consumption, this factor increases the risk. Therefore, to avoid fibrosis progression, the start-up of multidisciplinary treatment urges in collective with active infection.

**PALABRAS CLAVE:** Virus de la Hepatitis C, VHC, fibrosis, Centros de Atención a las Drogodependencias, CADs, cribado, Test de gota seca, DBS.

## INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) tiene una prevalencia del 1%, afectando alrededor de 70 millones de personas en el mundo. La vía de transmisión habitual es la sanguínea, destacando como exposición de riesgo el consumo de drogas inyectables que asocia higiene inadecuada. Este es el principal motivo que justifica la elevada tasa de prevalencia de anticuerpos contra el VHC en sujetos con historia actual o pasada de consumo de drogas por vía parenteral, que se sitúa en torno al 60% (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el consumo de drogas inyectables es responsable de un 23% de las nuevas infecciones y un 33% de las muertes causadas por esta infección (2).

Este grupo de pacientes tiene la mayor prevalencia de infección activa por la vía de transmisión del virus y por el hecho de que muchos de ellos se encuentran en situaciones marginales, lo cual favorece que se mantengan al margen del ámbito sanitario permaneciendo así sin diagnosticar ni tratar.

La OMS recomienda la realización de pruebas diagnósticas serológicas para el VHC en grupos de pacientes con virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como a todos los pacientes que usan drogas inyectables, especialmente los que acuden a los centros de atención a las drogodependencias (CADs) y los que se encuentran en centros penitenciarios. Para simplificar el diagnóstico la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD) proponen utilizar los test diagnósticos a partir de muestra de sangre capilar, los llamados test de gota de sangre seca (TGSS o DBS de *dried blood spot* en inglés) (3).

La amplia difusión e implementación de estos test en los CADs pueden ayudar a alcanzar los objetivos de eliminación del VHC propuestos por la OMS de cara a 2030, reducción de su mortalidad en un 65%, un 90% de diagnóstico de las personas infectadas, 80% de infectados tratados y una reducción del 90% en nuevos diagnósticos (4, 5). Esto es actualmente posible y deseable en el colectivo de usuarios de drogas por vía parenteral, debido a la posibilidad además de facilitar el diagnóstico de ofrecerles tratamientos efectivos de corta duración y con pocos efectos secundarios (6). Estos tratamientos tienen

evidentes ventajas ya que no solo detienen la progresión de la fibrosis y enfermedad hepática, sino que al tratar la fuente de infección evitaremos nuevos contagios.

Sin embargo, y a pesar de existir recomendaciones de la OMS y por parte de las guías clínicas de sociedades científicas (7), hay distintas barreras para tratar a los pacientes entre las cuales es probable que exista cierto grado de estigmatización en este colectivo que genera duda sobre la idoneidad y necesidad de prescribir el tratamiento contra el VHC. Esto es así debido a que factores como el consumo de alcohol, tabaco y otras drogas que, generalmente coincide en estos sujetos, podrían interferir de forma negativa, favoreciendo la progresión de fibrosis hepática tras la curación del VHC (8).

Si bien el consumo de alcohol tiene efectos tóxicos para el hígado, solo el 13% de los alcohólicos acaba desarrollando hepatopatía (9). Esto se ve favorecido, entre otros factores, por infecciones virales como el VHC, pues su combinación con el alcohol tiene un efecto sinérgico sobre el hígado causando múltiples alteraciones.

Sin embargo, se desconocen qué factores y específicamente si el alcohol además de la propia infección por el VHC, pueden tener consecuencias y en qué grado sobre la fibrosis hepática en este colectivo atendido en los CADs.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Partimos de la hipótesis general de que, siendo a priori la infección activa por el VHC el principal factor de riesgo de fibrosis hepática en los usuarios de los CADs, es probable que otros factores pudieran influir significativamente en la fibrosis, como pueden ser el alcohol, la obesidad o el síndrome metabólico. Si se confirma la hipótesis, urge tratar a estos pacientes con infección activa por el VHC, además del control de otros factores que influyen en la mayor fibrosis hepática, para modificar hábitos de vida y evitar la progresión de la enfermedad.

El objetivo principal de nuestro estudio consistió en conocer el grado de fibrosis hepática de los sujetos atendidos en los CADs, analizar qué factores podrían influir en la progresión de fibrosis hepática y evaluar el riesgo de progresión de la misma a lo largo del tiempo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Aprovechando un programa de cribado de VHC mediante test TGSS implementado en enero de 2017 en los CADs del área norte de Tenerife, se identificaron de entre todos los sujetos participantes, los que presentaban solicitud previa de anticuerpos contra el VHC y se incluyeron los que dispusieron de todos los parámetros que permitieran el cálculo de los scores de fibrosis hepática (APRI, FIB\_4 y Forns).

De la historia clínica de los pacientes, registramos variables demográficas, clínicas y de laboratorio como: edad, sexo, apoyo social (falta del mismo o bueno, definido por el CIE-9), consumo de tabaco (sí/no), drogas (sí/no), y alcohol (consumo de riesgo [ $>20$  gr/día o 2 unidades/día en la mujer,  $>30$  gr/día o 4 unidades/día en el hombre/bajo riesgo]), resultado del TGSS, fecha de la primera serología para VHC y resultado, carga viral (sí/no, fecha y resultado), test diagnóstico de VIH, obesidad (definida como un IMC  $> 30$ ), diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, uso de estatinas, asistencia a la cita con el especialista (sí/no, fecha).

Se registraron los valores de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST; considerando valores anormales si  $> 40$  U/L), recuento plaquetario, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y colesterol para la estimación del grado de fibrosis usando APRI, FIB\_4 y el índice de Forns a partir de la analítica más cercana a la primera solicitud de serología para el VHC (analítica basal). Para calcular la progresión de la fibrosis, se seleccionó la analítica más cercana a la inclusión en el programa de cribado (analítica final), utilizando el score APRI. La fibrosis significativa se consideró como un estadio igual o superior a F2 ( $\geq F2$ ), y la cirrosis como un estadio F4. Usamos puntos de corte habituales para APRI ( $\geq F2$ :  $>0,5$ ; F4:  $>2$ ) (10, 11), FIB\_4 ( $\geq F2$ :  $\geq 1,45$ ; F4:  $>3,25$ ) (12) y Forns ( $\geq F2$ :  $\geq 4,2$ ; F4:  $>6,9$ ) (13). En el caso del APRI, la utilización de estos puntos de corte fue para conseguir la mayor sensibilidad para fibrosis significativa ( $>0,5$ : Sens: 91%, Espec: 47%, y valor predictivo negativo (VPN): 86%) y mayor especificidad para determinar cirrosis ( $>2$ : Sens: 57%, Espec: 93%, and VPN: 93%) (14).

Los pacientes se agruparon según el resultado del ARN-VHC en dos grupos: 1) ARN-VHC positivo (o con infección activa) y 2) sin infección activa (negatividad para los anticuerpos y aquellos con anticuerpos positivos y ARN-VHC indetectable).

### **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se expresaron con frecuencias absolutas y porcentajes; las cuantitativas, con la media y desviaciones estándar o mediana y rangos. El test de Chi-cuadrado se usó para variables cualitativas, mientras que los test T de Student y U-Mann-Whitney para variables continuas, dependiendo de si la distribución de las variables era normal. El test de McNemar se usó para la comparación entre grupos. Para estimar los factores predictivos independientes para fibrosis y cirrosis se empleó el test de regresión logística. Las curvas de Kaplan-Meier y el test de log Rank fue usado para evaluar la evolución de fibrosis hepática durante el seguimiento. Valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos. Empleamos SPSS 25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp) para el análisis estadístico.

### **Aspectos éticos**

El estudio se realizó bajo los principios éticos de la declaración de Helsinki de octubre de 2013. El comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario de Canarias aprobó los aspectos éticos, legales y metodológicos del estudio. Se obtuvo un consentimiento informado de todos los sujetos reclutados para el cribado del VHC mediante test de gota de sangre seca.

## RESULTADOS

### Características de los pacientes

De un total de 907 sujetos de CADs que participaron en el programa de cribado de VHC mediante TGSS, 551 (60,7%) tenían solicitud previa de anticuerpos contra VHC y finalmente se incluyeron 368 sujetos con datos para cálculo de scores de fibrosis. Con infección activa (o ARN-VHC positivo), se objetivaron 138 sujetos (37,5%), mientras que sin infección activa fueron 230 (62,5%).

Ambos grupos tenían edades similares, pero diferente proporción en cuanto a género, siendo mayor el porcentaje de varones en el grupo con infección activa (90,8 vs 80,3%;  $p = 0,006$ ). Como era de esperar, este grupo con ARN-VHC positivo mostró niveles superiores de GOT (58,7 vs 30,7 U/L;  $p < 0,001$ ) y GPT (85,2 vs 30,9 U/L;  $p < 0,001$ ). El porcentaje de sujetos con infección por VIH fue mayor en el grupo con infección activa por VHC (9,1 vs 1,3%;  $p = 0,031$ ). No se encontraron diferencias entre otras variables que pudiesen afectar al desarrollo de fibrosis, incluyendo el consumo de alcohol (53,5 vs 61,8%;  $p = 0,132$ ) o consumo de alcohol de alto riesgo (24,6% vs 25,2%,  $p = 0,136$ ), como se muestra en la *tabla 1*.

	ARN-VHC positivo (n = 138)	Sin infección activa (n = 230)	P
Edad (X±SD)	48,97±8,7	47,3±10,2	0,111
Sexo (M, %)	90,8	80,3	<b>0,006</b>
GOT (X±SD)	58,7±52,1	30,7±29,8	<b>&lt;0,001</b>
GPT (X±SD)	85,2±100,2	30,9±47,96	<b>&lt;0,001</b>
Obesidad (%)	6,3	10,8	0,253
Diabetes (%)	2,8	5,2	0,401
Hipertensión arterial (%)	7,7	9,9	0,568
Uso de estatinas (%)	6,3	12,9	0,092
Consumo de alcohol (%)	53,5	61,8	0,132
Consumo de alcohol de alto riesgo (%)	24,6	25,2	0,136
VIH (%)	9,1	1,3	<b>0,031</b>

**Tabla 1. Comparación de las características generales entre los 2 grupos.**



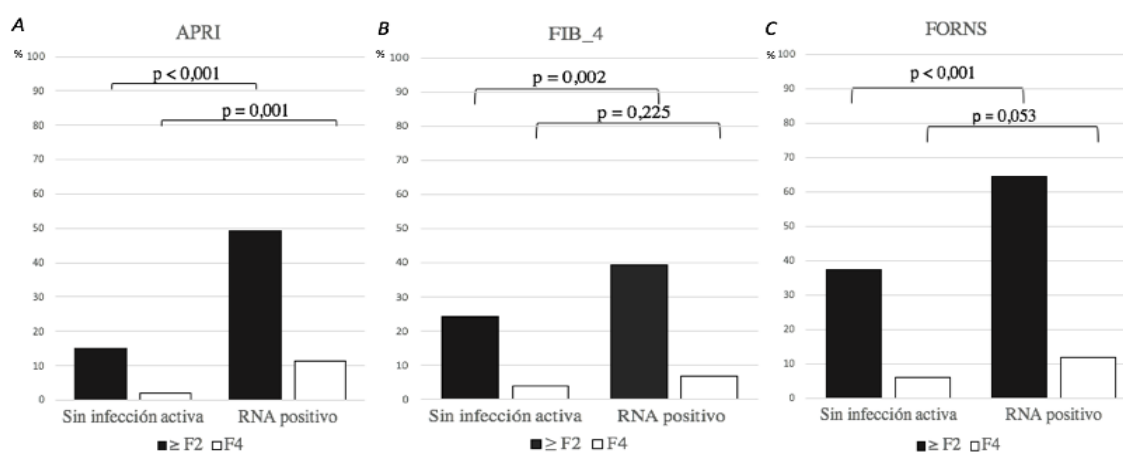
## Grado de fibrosis en el momento del diagnóstico

El grupo con infección activa presentó mayor grado de fibrosis al diagnóstico y al final del seguimiento, comparado con el grupo sin infección activa independientemente del score utilizado tal y como se muestra en la *tabla 2*.

		ARN-VHC positivo (n = 138)	Sin infección activa (n = 230)	P
APRI (X±SD)	Al diagnóstico	0,73 ± 0,66	0,353 ± 0,45	<0,001
	Final	0,86 ± 0,66	0,31 ± 0,36	<0,001
FIB_4 (X±SD)	Al diagnóstico	1,6 ± 1,1	1,24 ± 1,1	<0,001
	Final	2,1 ± 2,73	1,17 ± 0,98	<0,001
Índice Forns (X±SD)	Al diagnóstico	5,01 ± 1,76	3,78 ± 2,39	<0,001
	Final	5,51 ± 1,89	4,03 ± 1,74	<0,001

**Tabla 2. Scores de fibrosis en los grupos al inicio y final del seguimiento**

Acorde con estos datos, el grupo de sujetos con infección activa presentó un mayor porcentaje de pacientes con, al menos, fibrosis significativa ( $\geq F2$ ) (49,3 vs 15%;  $p < 0,001$ ) y con cirrosis (F4) (11,3 vs 2,1%;  $p = 0,001$ ). Se obtuvieron resultados similares con el FIB\_4 y el índice de Forns con respecto a los resultados de fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ), sin embargo, estas diferencias no fueron significativas cuando se evaluó el porcentaje de fibrosis avanzada (F4) (*Figura 1*).

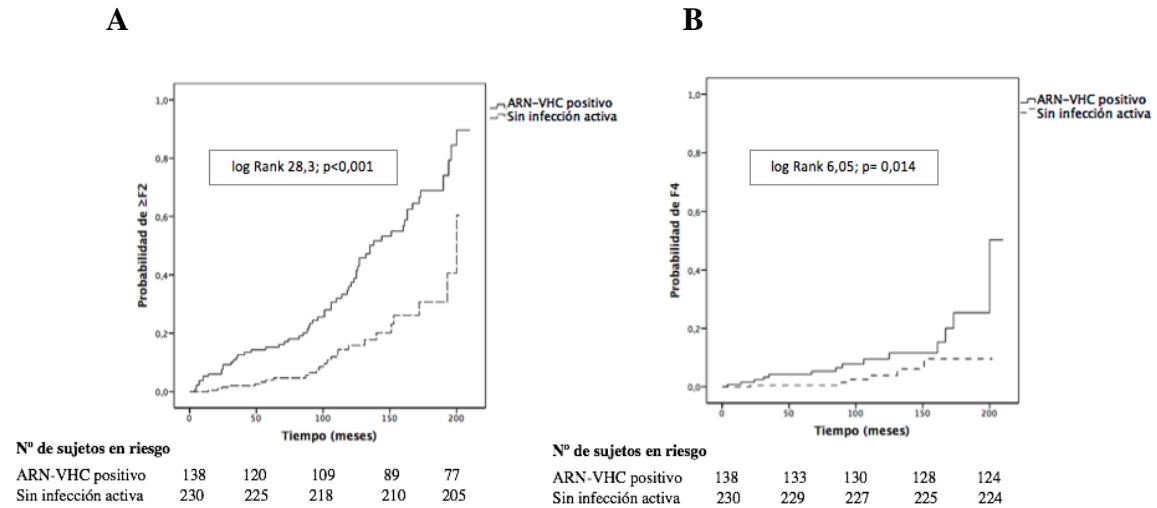


**Figura 1. Porcentaje de pacientes con  $\geq F2$  y F4 según APRI (A), FIB\_4 (B) y el índice Forns (C) según tuvieran infección activa o no en la primera analítica.**

## Evolución de la fibrosis hepática y factores predictivos

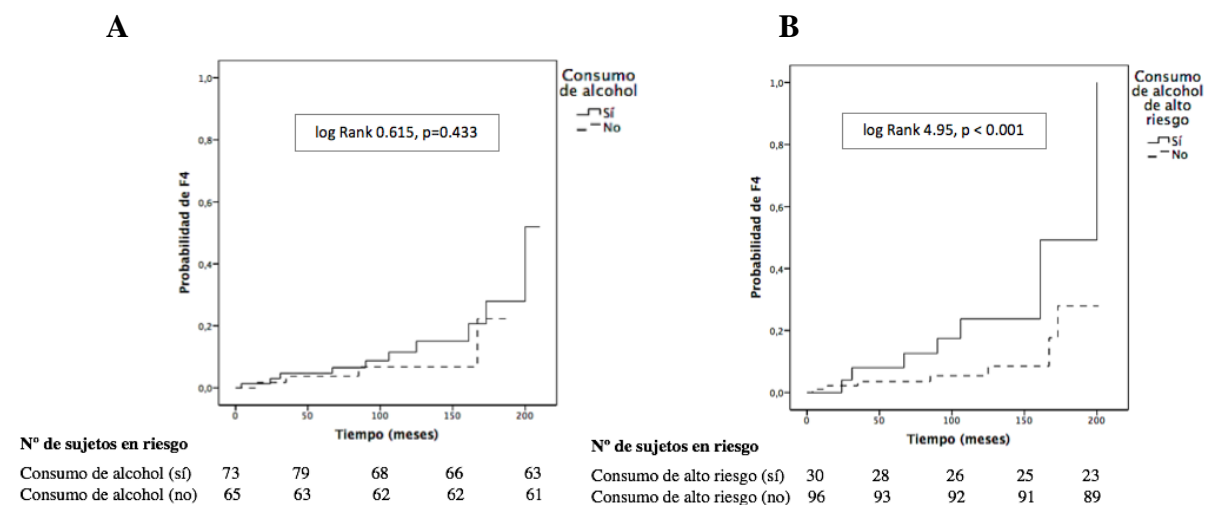
La mediana de tiempo desde la primera serología del VHC hasta la realización del TGSS fue de 92,5 meses (RIQ 35,7-135,8 meses). Durante este tiempo de seguimiento, los

pacientes con infección activa presentaron mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática significativa ( $F \geq 2$ ) (log Rank 28,3;  $p < 0,001$ ) y cirrosis (F4) (log Rank 6,05;  $p = 0,014$ ) que los individuos sin infección activa (Figura 2).



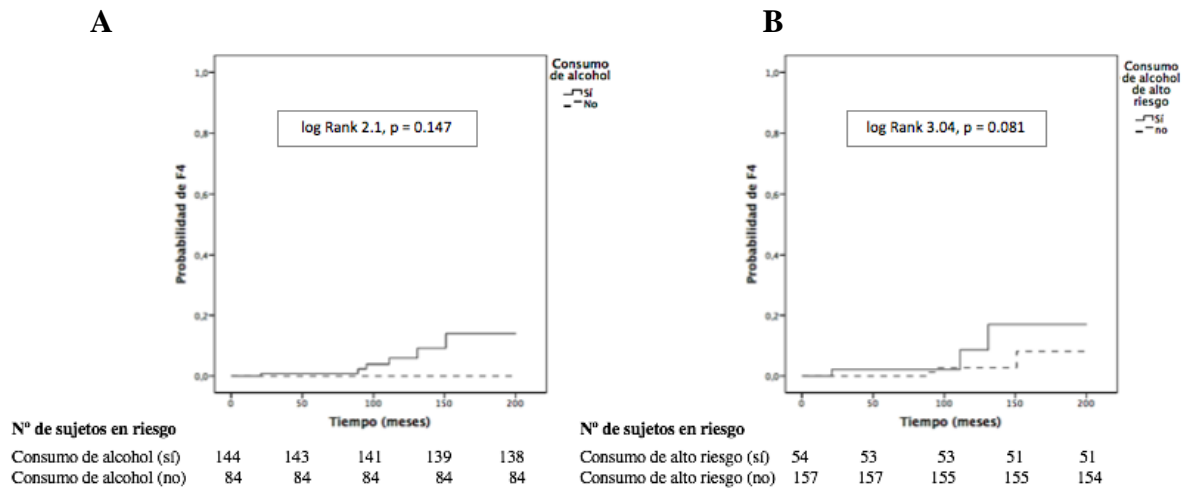
**Figura 2. Desarrollo de fibrosis hepática al menos significativa ( $\geq F2$ ) (A) y cirrosis (F4) (B) en sujetos con infección activa y sujetos sin infección activa durante el seguimiento.**

En el grupo con ARN-VHC positivo, el consumo de alcohol a cualquier dosis (sí/no) no supuso un aumento de la probabilidad de desarrollar cirrosis (F4) (log Rank 0,615;  $p = 0,433$ ). Sin embargo, aquellos pacientes con consumo de alcohol de alto riesgo mostraron una mayor probabilidad de desarrollar fibrosis avanzada (F4) durante el seguimiento (log Rank 4,95;  $p < 0,001$ ; Figura 3).



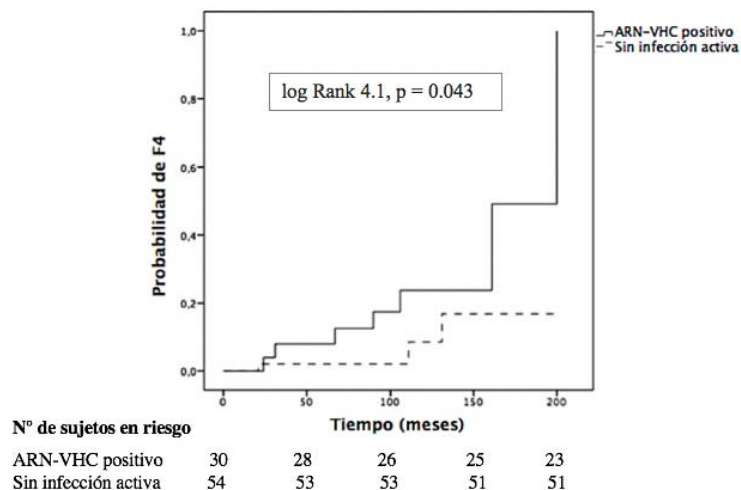
**Figura 3. Riesgo de desarrollo de cirrosis (F4) en sujetos con infección activa por VHC según consumo de alcohol a cualquier dosis (A) y consumo de alcohol a altas dosis (B) durante el seguimiento.**

Por el contrario, en el grupo sin infección activa por VHC, ni el consumo de alcohol a cualquier dosis (log Rank 2,1;  $p = 0,147$ ), ni el consumo de alto riesgo (log Rank 3,04;  $p = 0,081$ ) supuso un aumento de la probabilidad de desarrollar cirrosis (F4) durante el seguimiento (*Figura 4*).



**Figura 4. Riesgo de desarrollo de cirrosis (F4) en sujetos sin infección activa por VHC según consumo de alcohol a cualquier dosis (A) y consumo de alcohol a altas dosis (B) durante el seguimiento.**

Los sujetos que consumían alcohol a dosis de alto riesgo presentaron una mayor probabilidad de desarrollar cirrosis (F4) si mostraban a su vez ARN-VHC que aquellos que tenían ARN indetectable (log Rank 4,1;  $p = 0,043$ ) (*Figura 5*).



**Figura 5. Riesgo de desarrollo de cirrosis (F4) en consumidores de alcohol a altas dosis de acuerdo con la presencia o ausencia de ARN-VHC detectable.**

En el análisis de regresión logística, se obtuvieron como factores predictivos independientes para desarrollar cirrosis (F4): la edad superior a 50 años (HR 3,29; [CI 95% 1,17-9,25],  $p = 0,024$ ), ARN-VHC detectable (HR 4,88; [CI 95% 1,7-14,02],  $p = 0,003$ ) y consumo de alcohol de alto riesgo (HR 3,65; [CI 95% 1,39-9,59],  $p = 0,009$ ) (Tabla 3).

	<b>Hazard ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>&gt; 50 años</b>	3,29	1,17-9,25	<b>0,024</b>
<b>ARN-VHC positivo</b>	4,88	1,7-14,02	<b>0,003</b>
<b>Obesidad</b>	0,0	0,0	0,998
<b>Diabetes</b>	3,5	0,4-35,4	0,287
<b>Hipertensión arterial</b>	1,01	0,2-5,2	0,985
<b>Uso de estatinas</b>	0,54	0,6-5	0,586
<b>Consumo de alcohol de alto riesgo</b>	3,65	1,39-9,59	<b>0,009</b>

**Tabla 3. Análisis de regresión para evaluar factores predictivos de desarrollar al menos fibrosis significativa (F4).**

## DISCUSIÓN

Los hallazgos del estudio demuestran que los pacientes con infección activa, es decir, con ARN del VHC detectable, presentan mayor grado de fibrosis hepática y mayor progresión de la misma a lo largo del tiempo con respecto a sujetos sin carga viral. Además, el alcohol en dosis elevadas o de riesgo se relaciona con una mayor progresión de la fibrosis en sujetos que presentan ARN detectable o infección activa.

En nuestra cohorte, alrededor de un tercio de los sujetos tenía un diagnóstico previo de VHC (la mediana de este diagnóstico inicial fue de 7,71 años antes), y, al menos, la mitad con infección activa. Esto no es sorprendente sabiendo que con anterioridad a la comercialización de los nuevos antivirales, hace 3 años, los tratamientos disponibles basados en interferón tenían muchos y severos efectos adversos, y su vía de administración (parenteral) era poco atractiva para este colectivo, que rechazaban la terapia.

Sin duda, el programa de diagnóstico y derivación de pacientes a través del TGSS ha supuesto una innovación acertada que acerca la posibilidad de tratar y curar a estos pacientes. Aclaramos que nuestro estudio se realizó en el contexto de un programa de diagnóstico y derivación de pacientes que busca promover y mejorar el acceso al sistema sanitario de este colectivo que se encuentra en exclusión y con riesgo elevado de progresión de fibrosis hepática y presentación tardía de la enfermedad. En estos términos, el TGSS ha sido una importante herramienta en poblaciones que son difíciles de diagnosticar, como son los usuarios de droga vía parenteral. Su simplicidad permite aumentar la aceptación del paciente al obtener muestras de sangre en los centros de drogodependencias (test de gota seca *in situ*) por personal no sanitario (también se plantea realizarse en farmacias y programas de intercambios de jeringuillas) reduciendo así la necesidad de desplazamiento. El TGSS permite, por tanto, rescatar a estos pacientes para recibir tratamiento, a pesar de haber sido diagnosticados previamente, pero no haber sido vinculados a la atención sanitaria (15). Por tanto, a pesar del entorno social en que se encuentran, que acarrea, en muchas ocasiones, la exposición a otros factores de riesgo de desarrollo de enfermedad hepática, como es el alcohol, no debe demorarse el inicio del tratamiento de la infección por VHC.

Cuando consideramos sujetos que no han sido diagnosticados o, en el caso de haberlo sido, no haber sido seguidos ni tratados por un especialista, el riesgo de progresión de la fibrosis es un elemento de morbilidad a tener en cuenta. En este colectivo, el riesgo de fibrosis es elevado, ya que la carga viral detectable y, por lo tanto, la infección activa, es, según la evidencia conocida y que apoya nuestros datos, el principal factor predictivo de progresión hacia cirrosis.

Es por ello, que el tratamiento de estos pacientes es un objetivo primordial. No obstante, el entorno en el que estos sujetos se desenvuelven puede hacer pensar que otros factores pueden influir en el desarrollo de enfermedad hepática avanzada. De hecho, además de la infección activa por VHC, el consumo de alcohol a dosis elevadas y una edad superior a 50 años se relacionaron como factores independientes de progresión hacia fibrosis. No obstante, la obesidad, la hipertensión arterial o la diabetes no se relacionaron con la progresión de la fibrosis en esta población.

Se sabe que el abuso de alcohol asociado con la infección por VHC aumenta el riesgo de progresión de la enfermedad hepática hasta 2 o 3 veces frente a los que no beben alcohol (16, 17), pero la cantidad concreta de alcohol necesaria para aumentar el riesgo en pacientes con infección por VHC no está tan bien establecida y menos aún en esta población tan específica. Los autores no se ponen de acuerdo, algunos sugieren que 30-40 gr/día son suficientes para aumentar el riesgo de progresión, otros exponen que se necesitan mayores cantidades (entre 80-120 gr/día) para producir efectos deletéreos (18). Por este motivo, establecimos un punto de corte habitual en la literatura para determinar la ingesta de riesgo relacionada con el daño hepático (19). Según nuestros datos, el consumo de alcohol a dosis elevadas (más de 2-3 unidades en la mujer y 4 unidades en el hombre) juega un papel significativo en el aumento del riesgo de progresión a fibrosis avanzada cuando la infección por VHC está presente, y nuestros resultados son coherentes, conocida la etiopatogenia del daño del hígado secundario al alcohol (20, 21).

Algunos estudios sugieren que el conocimiento del padecimiento del VHC en pacientes con previo consumo excesivo de alcohol promueve la abstención de consumo. Sin embargo, esta afirmación es controvertida, pues algunos pacientes continúan la toma a pesar del diagnóstico del VHC. Esto es especialmente frecuente en sujetos con ciertos factores

sociales desfavorables como: carencia de vivienda, estancia en centros penitenciarios, personas que consumen drogas (PQCD) o consumo de otras sustancias tóxicas (22, 23).

Cabe mencionar que existe cierta susceptibilidad genética para desarrollar hepatopatía por consumo de alcohol e infección del VHC. No obstante, se desconocen las variantes genéticas exactas asociadas a este hecho, conocimiento que sería de gran interés y permitiría estudiar a nivel fisiopatológico la interacción entre alcohol y el VHC, identificando a aquellos pacientes de alto riesgo. Hay pocos estudios que analicen el efecto conjunto de estos genes. En un estudio concreto se establece que existe una gran evidencia de asociación entre rs738409 SNP en el gen PNPLA3, tanto en hepatopatía alcohólica como en VHC, relacionadas con daño hepático avanzado (24, 25). Sin duda, estudiar si esta población, con probable predisposición genética al consumo de tóxicos, se asocia a polimorfismos que favorecen o protegen de los efectos nocivos del alcohol, o incluso de una fibrosis más agresiva, sería de gran interés en nuestra cohorte.

Los datos obtenidos nos obligan a subrayar la idea de no retrasar el tratamiento, siendo altamente recomendado desde la perspectiva individual (evitando la presentación tardía de la enfermedad) (7) y desde la perspectiva de la salud pública (evitando la propagación del virus) (26). La estigmatización de este colectivo, en ocasiones, puede suponer un retraso en el tratamiento de estos pacientes por las posibles interacciones con otros factores de riesgo de hepatopatía. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que debe realizarse un abordaje global, animando a los especialistas a tratar no solo el VHC, sino también el abuso del alcohol (27).

Dadas las características de este colectivo, y la predisposición existente hacia su exclusión social, es fundamental crear programas para favorecer su acceso a servicios de atención socio-sanitaria, para realizar un manejo integrado y un abordaje biopsicosocial. Muchos de ellos presentan problemas sociales y de salud mental (depresión, esquizofrenia), que, junto al VHC y el abuso de tóxicos como el alcohol, suponen una barrera para su integración al sistema de salud. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que algunos de estos sujetos dejan de acudir a su centro y permanecen infectados por temor a quedar estigmatizados. A todo ello hay que sumarle el hecho de que estos pacientes tienen un conocimiento o percepción del virus poco realista o insuficiente, lo cual puede deberse al bajo nivel sociocultural que

rodea el ambiente de muchos de ellos y la ausencia de síntomas clínicos en etapas tempranas de la infección.

En cuanto a la historia de consumo de drogas por vía parenteral en estos pacientes, es necesario aclarar que un reciente consumo de drogas no se asocia de forma directa con una menor respuesta al tratamiento antiviral, si bien un ambiente socio-familiar conflictivo, historial de enfermedad psiquiátrica y un consumo de drogas continuo puede afectar de forma negativa a la adherencia terapéutica. Sin embargo, esto no exime de tratamiento, por lo que se debe implementar un mejor seguimiento y monitorización terapéutica (28).

Debe tenerse en cuenta que hasta ahora la ausencia de un tratamiento efectivo que ofrecer a estos pacientes ha incrementado la dificultad de acceder a este colectivo. Actualmente, el tratamiento de elección son los nuevos antivirales de acción directa (AADs) sin interferón ni ribavirina, teniendo en cuenta el tratamiento basado en combinaciones pangenotípicas. Los AADs han sido ampliamente estudiados, concluyendo que estos presentan unas tasas de curación superiores al 95% y muestran una mejor tolerancia, un aumento de la supervivencia, así como menos complicaciones y efectos secundarios que la terapia con interferón (29, 30).

Otra ventaja que ofrece esta nueva línea terapéutica es que los AADs no requieren un ajuste específico en cuanto al tratamiento de metadona y buprenorfina, puesto que no se han visto interacciones destacables. Sin embargo, este último hecho no exime de controles periódicos de vigilancia (29). La frecuente coexistencia de enfermedades psiquiátricas en este grupo de pacientes y su tratamiento sí supone un riesgo, especialmente en este caso con las interacciones farmacológicas entre la terapéutica del VHC y algunos trastornos psiquiátricos. Por ello es necesaria una valoración psiquiátrica previa al tratamiento en estos pacientes.

Se ha visto que el inicio del tratamiento en los usuarios de drogas por vía parenteral supone una menor tendencia a compartir agujas, permitiendo por tanto un menor riesgo de infección por el VHC. También se ha observado, una vez más, que las PQCD que permanecen sin tratamiento con infección crónica por VHC acaban desarrollando secuelas, incluyendo la aparición de hepatocarcinoma. El retraso en el acceso al tratamiento de estos



pacientes hasta un grado de fibrosis avanzada prolonga el periodo de riesgo de contagio hasta 30 años (31).

La principal limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo y lo que ello supone en la recogida de datos, sobre todo, en los relacionados con el consumo de alcohol. Sin embargo, intentamos compensar este sesgo mediante el estudio minucioso de la historia clínica cuando el cuestionario no había sido posible realizarlo. Como ya comentamos, establecimos un punto de corte habitual en la literatura para determinar la ingesta de riesgo relacionada con el daño hepático. No obstante, creemos que el bajo valor de corte utilizado ( $> 20$  gr /día para mujeres y  $> 30$  gr/día para hombres) se compensa con la sospecha de sesgo existente debido a la minimización habitual de la ingesta de alcohol realizada por los sujetos durante el cuestionario o la entrevista clínica. La ausencia de impacto del consumo de alcohol sobre la fibrosis entre sujetos sin infección por VHC podría explicarse por el relativo corto tiempo de seguimiento de nuestra cohorte, mediana de 7 años, ya que es sabido que se precisa un consumo mantenido de más de 10 años para el desarrollo de cirrosis.

## **CONCLUSIONES**

Más de la mitad de los sujetos atendidos en los CADs ha tenido contacto con el VHC y muchos tienen infección activa. Estos enfermos tienen un mayor riesgo de desarrollar cirrosis en el tiempo, y, aunque solo la cuarta parte presenta un consumo excesivo de alcohol, este factor aumenta el riesgo. Por lo tanto, en este colectivo que tiene infección activa urge la puesta en marcha de tratamiento multidisciplinar para evitar la progresión de la fibrosis.

Dada la eficacia de los AADs con tasas de curación cercanas al 100% actualmente las principales barreras para el control de esta infección son la ausencia de un screening eficiente y el escaso acceso a la asistencia sanitaria de este colectivo. Por lo tanto, esta población necesita un estímulo y un gran esfuerzo por parte de las entidades públicas, de forma coordinada con las administraciones locales, para rescatar a estos pacientes en riesgo de exclusión social y permitir su integración en el sistema de salud.

Concluimos que es fundamental el diagnóstico precoz y el tratamiento de todos los pacientes con infección activa por VHC, independientemente de sus hábitos tóxicos y del grado de fibrosis y comorbilidades asociadas, dado que reduciría significativamente el riesgo de aparición y progresión de fibrosis, hepatocarcinoma, la morbimortalidad a medio-largo plazo, además de ser una cuestión de salud pública.

### **¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?**

- Metodología en la realización y organización de un trabajo de investigación.
- Búsqueda activa de artículos, revisiones y guías médicas empleando diferentes fuentes de información digitales (Ej: PubMed, Cochrane, AEEH...).
- Aprendizaje y manejo de programas de documentación clínica (SAP del HUC: acceso a historia clínica y pruebas diagnósticas incluida atención primaria).
- Empleo de programas estadísticos para la obtención de resultados y realización de gráficos a partir de los datos obtenidos.
- Importancia de un cribado eficaz y accesible para pacientes con riesgo de infección por VHC, especialmente para grupos más vulnerables (uso de drogas, alcohólicos, centros penitenciarios...) para el inicio de tratamiento de forma precoz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maticic M, Zorman JV, Gregorcic S, Schatz E, Lazarus JV. Changes to the national strategies, plans and guidelines for the treatment of hepatitis C in people who inject drugs between 2013 and 2016: a cross-sectional survey of 34 European countries. *Harm reduction journal*. 2019;16(1):32.
2. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection. Geneva: World Health Organization (c) World Health Organization 2018.; 2018.
3. Crespo J, Albillos A, Buti M, Calleja JL, Garcia Samaniego J, Hernandez Guerra M, et al. Elimination of hepatitis C. Positioning document of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2019;111(11):862-73.
4. European Union HCVC. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(5):325-36.
5. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2019;4(2):135-84.
6. Fraser H, Martin NK, Brummer-Korvenkontio H, Carrieri P, Dalgard O, Dillon J, et al. Model projections on the impact of HCV treatment in the prevention of HCV transmission among people who inject drugs in Europe. *Journal of hepatology*. 2018;68(3):402-11.
7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of hepatology*. 2018;69(2):461-511.
8. Artenie AA, Cunningham EB, Dore GJ, Conway B, Dalgard O, Powis J, et al. Patterns of drug, alcohol use and injection equipment sharing among people with recent injecting drug use or receiving opioid agonist treatment during and following hepatitis C virus treatment with direct-acting antiviral therapies: An international study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019.

9. Pérez MC, G. Hígado y alcohol. 1ª ed. Montoro; MA; García Pagán J, editor. España: Asociación Española de Gastroenterología; 2012.
10. European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):237-64.
11. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726-36.
12. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
13. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):986-92.
14. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
15. Gomez L, Reygosa C, Morales-Arrea DE, Ramos R, Perez A, Hernandez A, et al. Diagnostic test accuracy of the cobas 6800 system for detection of hepatitis c virus viraemia levels from dried blood spots. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2019.
16. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*. 1998;28(3):805-9.
17. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Ferri S, Castiglione A, Lenzi M, et al. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: the Dionysos Study. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(9):2248-53.
18. Khan MH, Thomas L, Byth K, Kench J, Weltman M, George J, et al. How much does alcohol contribute to the variability of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C? *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1998;13(4):419-26.
19. Gordon H. Detection of alcoholic liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2001;7(3):297-302.

20. Novo-Veleiro I, Alvela-Suarez L, Chamorro AJ, Gonzalez-Sarmiento R, Laso FJ, Marcos M. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(4):1411-20.
21. Irvin R, Chander G, Falade-Nwulia O, Astemborski J, Starbird L, Kirk GD, et al. Overlapping epidemics of alcohol and illicit drug use among HCV-infected persons who inject drugs. *Addictive behaviors*. 2019;96:56-61.
22. Kwiatkowski CF, Fortuin Corsi K, Booth RE. The association between knowledge of hepatitis C virus status and risk behaviors in injection drug users. *Addiction (Abingdon, England)*. 2002;97(10):1289-94.
23. Ompad DC, Fuller CM, Vlahov D, Thomas D, Strathdee SA. Lack of behavior change after disclosure of hepatitis C virus infection among young injection drug users in Baltimore, Maryland. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;35(7):783-8.
24. Parsons M, Campa A, Lai S, Li Y, Martinez JD, Murillo J, et al. Effect of GSTM1-Polymorphism on Disease Progression and Oxidative Stress in HIV Infection: Modulation by HIV/HCV Co-Infection and Alcohol Consumption. *Journal of AIDS & clinical research*. 2013;4(9).
25. Jeng JE, Tsai HR, Chuang LY, Tsai JF, Lin ZY, Hsieh MY, et al. Independent and additive interactive effects among tumor necrosis factor-alpha polymorphisms, substance use habits, and chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection on risk for hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2009;88(6):349-57.
26. Mauss S, Pol S, Buti M, Duffell E, Gore C, Lazarus JV, et al. Late presentation of chronic viral hepatitis for medical care: a consensus definition. *BMC medicine*. 2017;15(1):92.
27. Proeschold-Bell RJ, Evon DM, Yao J, Niedzwiecki D, Makarushka C, Keefe KA, et al. A Randomized Controlled Trial of an Integrated Alcohol Reduction Intervention in Patients With Hepatitis C Infection. *Hepatology*. 2019.
28. Grebely J, Matthews GV, Hellard M, Shaw D, van Beek I, Petoumenos K, et al. Adherence to treatment for recently acquired hepatitis C virus (HCV) infection among injecting drug users. *Journal of hepatology*. 2011;55(1):76-85.
29. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019;393(10179):1453-64.

30. Mohamed AA, El-Toukhy NER, Said EM, Gabal HMR, AbdelAziz H, Doss W, et al. Hepatitis C virus: Efficacy of new DAAs Regimens. *Infectious disorders drug targets*. 2019.
31. Smith DJ, Combellick J, Jordan AE, Hagan H. Hepatitis C virus (HCV) disease progression in people who inject drugs (PWID): A systematic review and meta-analysis. *The International journal on drug policy*. 2015;26(10):911-21.