



ORIGINAL

Influencia de los trastornos psiquiátricos y la terapia de sustitución con opiáceos en el tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa en usuarios de drogas por vía parenteral

José Carlos Fernández de Cañete Camacho ^{a,*}, Antonio Mancebo Martínez ^a, María Adela García Mena ^b y José María Moreno Planas ^{a,c}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^b Servicio de Quirófano, Hospital General de Almansa, Almansa, Albacete, España

^c Universidad de Castilla-La Mancha, Albacete, España

Recibido el 2 de junio de 2021; aceptado el 1 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2021



PALABRAS CLAVE

Hepatitis C;
Antivirales de acción directa;
Usuarios de drogas por vía parenteral;
Enfermedades mentales;
Terapia de sustitución con opiáceos

Resumen

Introducción: La efectividad del tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) parece ser menor en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Analizamos la influencia de diversos factores como los trastornos psiquiátricos y la terapia de sustitución con opiáceos (TSO) en el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) de este colectivo.

Pacientes y métodos: Trescientos treinta y dos pacientes UDVP fueron tratados con AAD en 12 hospitales de España entre 2004 y 2020. Se catalogaron, si se disponía del dato, en consumidores recientes y pasados (según si el último consumo fue en los últimos 3 años) y se recogieron diversas variables, evaluándose la efectividad del tratamiento según la carga viral 12 semanas tras la finalización del tratamiento con el parámetro «respuesta viral sostenida» (RVS12).

Resultados: El 23,4% eran consumidores recientes y el 27,7% estaban en TSO. El 41,5% presentaban algún diagnóstico de enfermedad psiquiátrica. La RVS12 fue del 84,04%, ascendiendo al 96,21% al excluir del análisis a los pacientes que perdieron el seguimiento (12,7%). La RVS12 fue significativamente inferior debido a un aumento de la pérdida de seguimiento en consumidores recientes, aquellos en TSO, los que habían estado en prisión los últimos 5 años y pacientes naïve, así como en el trastorno de ansiedad generalizada y consumidores de benzodiacepinas.

Conclusiones: La efectividad del tratamiento del VHC con AAD en UDVP es similar a la población general si se consigue un adecuado seguimiento. Es importante realizar un seguimiento más estrecho en pacientes en TSO, consumidores recientes y aquellos con enfermedad psiquiátrica.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josecarlosfdcc@gmail.com (J.C. Fernández de Cañete Camacho).

KEYWORDS

Hepatitis C;
Direct-acting
antivirals;
People who inject
drugs;
Mental disorders;
Opioid substitution
therapy

Influence of psychiatric disorders and opioid substitution therapy on hepatitis C treatment with direct-acting antivirals in people who inject drugs**Abstract**

Introduction: The effectiveness of the hepatitis C virus (HCV) treatment seems to be lower in people who inject drugs (PWID). We analyze the influence of various factors as psychiatric disorders and opioid substitution therapy (OST) on the treatment with direct-acting antivirals (DAA) in this collective.

Patients and methods: Three hundred thirty-two PWID patients were treated with DAA in 12 Spanish hospitals between 2004 and 2020. They were catalogued in recent and former consumers (if the last consumption was in the last 3 years) and several variables were included, evaluating the effectiveness of the treatment according to the viral load 12 weeks after the end of the treatment with the parameter «sustained viral response» (SVR12).

Results: 23.4% were recent consumers and 27.7% were on OST. The 41.5% had any diagnosis of psychiatric disorder. SVR12 was 84.04%, ascending to 96.21% when excluded from the analyses the patients lost to follow-up (12.7%). SVR12 was lower due to an increase in the loss to follow-up in recent consumers and other factors like OST, being in prison the last 5 years, naïve patients, generalized anxiety disorder and benzodiazepine consumption.

Conclusions: The effectiveness of the HCV treatment with DAA in PWID is similar than in general population in patients with an appropriate follow-up. It is important to maintain a closer follow-up in patients on OST, recent consumers and those with psychiatric disorders.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye en la actualidad una de las principales causas de hepatopatía crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular¹.

Tradicionalmente, el tratamiento de la enfermedad ha sido poco efectivo y con una elevada tasa de efectos secundarios²; desde 2013, con el desarrollo de nuevos antivirales orales de acción directa, las pautas de tratamiento de la enfermedad ha conseguido tener una elevada efectividad, baja tasa de efectos secundarios e interacciones y fácil posología^{1,3,4}. Tanto es así, que la OMS ha marcado como objetivo la erradicación mundial de la infección por VHC en el año 2030⁵.

Para conseguirlo, es necesario prestar especial atención a algunos subgrupos de difícil tratamiento como son los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)⁶.

El VHC se transmite fundamentalmente por vía parenteral, de modo que los UDVP constituyen actualmente el colectivo con mayor prevalencia de la infección (60%) y la mayor parte de los casos incidentes (80%)⁷, sobre todo en los países desarrollados^{1,8}.

Además de ser los principales transmisores del virus por su etiopatogenia, suelen ser personas que con frecuencia presentan comorbilidades tanto médicas como psiquiátricas⁹, factores que aumentan la rapidez de progresión de la enfermedad hepática¹⁰ y dificultan la toma de decisiones sobre su manejo^{11,12}.

Los UDVP tradicionalmente se han visto excluidos para el tratamiento por una menor efectividad, baja adherencia con pérdida de seguimiento^{2,13}, mayor número de efectos secundarios y elevado riesgo de reinfección⁶. Por estos motivos, en la actualidad un porcentaje importante de

estas personas todavía no han sido tratadas en nuestro medio¹⁴. No obstante, en distintos estudios se ha ido demostrando que la menor efectividad del tratamiento se ha visto influida más por un problema de adherencia al mismo que por la efectividad en sí de los fármacos^{15,16}.

El objetivo del presente estudio es valorar la efectividad del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en el subgrupo de pacientes UDVP con VHC y la influencia en la misma de variables como las enfermedades mentales o la terapia sustitutiva con opiáceos (TSO) entre otros.

Material y métodos

Participantes

Se realizó un estudio de cohortes colaborativo multicéntrico, con un análisis retrospectivo de datos recogidos prospectivamente sobre enfermos tratados de hepatitis C entre julio de 2014 y diciembre de 2020 en 12 hospitales de España. Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años diagnosticados de hepatitis crónica VHC tratados con AAD, con o sin cirrosis, tanto naïve como pretratados. El régimen de tratamiento fue el indicado por cada médico responsable según las guías clínicas vigentes en ese momento. La duración del tratamiento fue de 8, 12, 16 o 24 semanas, añadiendo o no ribavirina (RVB) a juicio de sus médicos.

Variables

Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, presencia de diabetes mellitus, grado de fibrosis hepática, infección VIH, haber estado en prisión en los últimos 5 años, genotipo

viral, cirrosis, descompensación, carga viral y si recibieron tratamiento previo. Respecto a los hábitos tóxicos los pacientes fueron clasificados como consumidores de drogas recientes si la fecha de último consumo fue en los últimos 3 años, o pasados si fue posterior (clasificación según estudios previos), y de alcohol (analizados como consumidores de más de 30 y más de 80 g de alcohol al día), así como el consumo adicional de marihuana y cocaína en la actualidad. Se recogió si estaban en TSO y el tipo de tratamiento específico.

Se incluyó el diagnóstico de trastorno psiquiátrico no relacionado con las drogas catalogado según el manual DSM-5 y el tipo de fármacos para tratar las mismas.

El grado de fibrosis hepática se evaluó mediante biopsia hepática, índices de fibrosis, elastografía transitoria (FibroScan®), MELD y Child-Pugh. Los valores de corte de la elastografía fueron los siguientes: F0-1 hasta 6,9 kPa; F2 entre 7 y 9,4 kPa; F3 entre 9,5 y 12,4 kPa.; F4 a partir de 12,5 kPa.

El seguimiento se realizó en consulta al inicio y final del tratamiento y 12 semanas postratamiento. Se consideró curación de la infección la presencia de una carga viral del VHC indetectable a las 12 semanas de su conclusión (RVS12), aunque también se recogió la carga viral al finalizar el tratamiento. La carga viral se cuantificó por medio de COBAS® TaqMan® HCV assay (versión 2.0; Roche), con un límite inferior de cuantificación de 15 UI/ml y un límite inferior de detección de 10 UI/ml.

Teoría/cálculos

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® versión 23. Se analizaron las características basales utilizando medidas de frecuencia (absolutas y porcentajes) para las variables cualitativas, y media (con IC al 95%) y desviación estándar para las cuantitativas. Se calculó la RVS12 obtenida entre los distintos subgrupos de pacientes en función de consumo reciente o pasado, estar o no en TSO y se realizó análisis univariante según las características demográficas.

Para la comparación de las variables categóricas se aplicó el test estadístico Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher según procedía. Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizaron la prueba ANOVA, Kruskal-Wallis, U de Man-Whitney o la t de Student, según procedía. En todos los casos se consideraron como significativas aquellas diferencias cuyo valor p asociado a la prueba de contraste fue menor o igual a 0,05.

Resultados

Características demográficas

De un total de 332 pacientes con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral (UDVP) se disponía el dato de la fecha de último consumo en 188, siendo de ellos el 76,6% consumidores pasados (más de 3 años del último consumo) y el 23,4% consumidores recientes (menos de 3 años).

De 188 pacientes, 52 (27,7%) estaban en TSO. Entre estos, el 57,7% eran consumidores recientes y el 42,3% pasados.

Se recogieron las variables edad, sexo, causa de la infección, presencia de diabetes mellitus, infección VIH, genotipo, cirrosis, descompensación, Child-Pugh, Fibroscan® basal, valor MELD, carga viral, tratamiento previo, consumo de alcohol y otras drogas, y se dividieron según fueran consumidores recientes o pasados, indicando el valor p de las diferencias entre ambos grupos ([tabla 1](#)).

Los consumidores recientes de drogas tenían una edad significativamente menor, así como un mayor consumo de cocaína, un mayor porcentaje de estancia reciente en prisión y una mayor proporción de pacientes no tratados previamente.

En cuanto a los antecedentes psiquiátricos, se disponía del dato en 188 pacientes. Setenta y ocho pacientes (41,5%) presentaban algún diagnóstico de enfermedad mental, que sumados a los pacientes en TSO con diagnóstico de «trastorno por abuso de sustancias» (TAS) ascendió a 110 (58,5%).

Se analizaron los trastornos psiquiátricos (excluyendo el TAS) tanto en la muestra general de UDVP como en función de la TSO, y según la fecha de último consumo ([figs. 1 y 2](#)). Por orden de frecuencia el más prevalente en la población general UDVP fue el trastorno de ansiedad generalizada (n = 23), seguido de la depresión mayor (n = 21), los trastornos adaptativos (n = 11, siendo 7 tipo mixto, uno depresivo y 3 ansiedad), la esquizofrenia (n = 11), los trastornos de la personalidad (n = 7) con un paciente de cada tipo: trastorno antisocial, trastorno límite, disocial, tipo C, no especificado con componente impulsivo, trastorno no especificado y rasgos disfuncionales), el trastorno bipolar (n = 3) y otros (n = 6) incluyendo intentos autolíticos frecuentes sin diagnóstico establecido (n = 2), el trastorno de angustia-agorafobia, el síndrome de Diógenes, el trastorno de insomnio y el trastorno psicótico no catalogado.

En pacientes en TSO se encontró una mayor proporción de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (p = 0,02) y trastornos de la personalidad (p = 0,01) con respecto al resto de pacientes, no encontrando mayor proporción de otros trastornos psiquiátricos en este subgrupo.

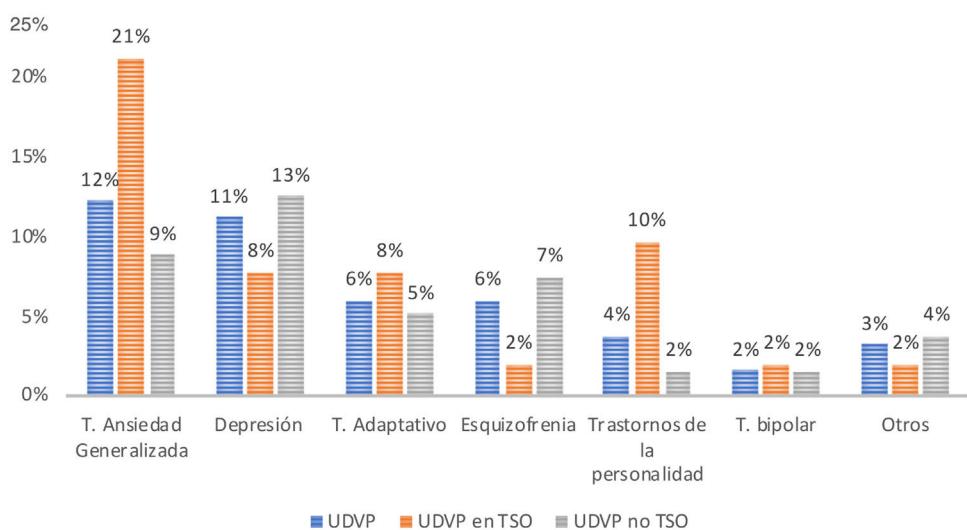
En consumidores recientes, al igual que en pacientes en TSO, se observó una mayor proporción de trastornos de la personalidad (p = 0,03), sin diferencias en el resto de trastornos.

La mediana de fármacos en cuanto a medicación psiquiátrica fue de 2, siendo el mínimo 0 y el máximo 11. Los fármacos más consumidos en pacientes diagnosticados de trastornos psiquiátricos, por orden de frecuencia, fueron las benzodiacepinas (38,3%) seguidas de la quetiapina y similares (14,4%), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (12,2%), mirtazapina (9,6%), risperidona (5,9%), desvenlafaxina (3,2%), gabapentina (3,2%), pregabalin (2,7%), trazodona (2,1%), clometiazol (1,6%), tiaprida (1,1%) y amitriptilina (1,1%).

El consumo de fármacos en pacientes en TSO fue significativamente mayor al resto de pacientes psiquiátricos, con una mediana de 3 y un consumo significativamente mayor de benzodiacepinas y quetiapina. De los pacientes en TSO, 36 estaban en tratamiento con metadona (69,2%), 13 con buprenorfina/naloxona (25%) y los 3 restantes (5,8%) sin tratamiento específico.

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes

	Total de pacientes (n = 332)	Consumidores recientes (%) (n = 44)	Consumidores pasados (%) (n = 144)	Valor de p
<i>Varones (%)</i>	286 (86,1)	40 (90,9)	118 (83,1)	0,21
<i>Edad media (DE)</i>	49,23 (6,32)	46,8 (6,39)	49,06 (6,19)	0,02
<i>Diabetes mellitus (%)</i>	24 (10,8)	4 (9,1)	14 (9,9)	0,88
<i>Consumo de otra droga (%)</i>	49 (26,1)	19 (43,2)	29 (20,4)	0,01
Marihuana	25 (13,3)	6 (13,6)	18 (12,7)	0,87
Cocaína	39 (20,7)	18 (40,9)	20 (14,1)	0,01
<i>Consumo de alcohol (%)</i>				
> 30 g/día	82 (43,4)	18 (45)	49 (41,9)	0,73
> 80 g/día	64 (33,9)	16 (40)	35 (29,9)	0,24
<i>Prisión reciente (%)</i>	12 (6,4)	7 (15,9)	5 (3,5)	0,01
<i>Infección VIH (%)</i>	58 (17,7)	7 (15,9)	38 (27)	0,14
<i>Genotipo (%)</i>				
1a	146 (45,5)	19 (46,3)	58 (41,4)	0,58
1b	43 (13,4)	4 (9,8)	22 (15,7)	0,34
2	2 (0,1)	0 (0)	2 (1,4)	0,44
3	86 (26,8)	9 (21,4)	33 (23,4)	0,79
4	44 (13,7)	7 (16,7)	24 (17)	0,96
<i>Cirrosis (%)</i>	112 (33,7)	9 (20,5)	42 (29,6)	0,24
<i>Cirrosis descompensada (%)</i>	22 (19,1)	2 (22,2)	11 (25)	0,86
<i>Child-Pugh (%)</i>				0,89
A	93 (89,4)	8 (88,9)	35 (85,4)	
B	10 (9,6)	1 (11,1)	5 (12,2)	
C	1 (1)	0 (0)	1 (2,4)	
<i>Grado de fibrosis según elastografía (%)</i>				0,19
F0-1	65 (19,9)	15 (35,7)	30 (21,4)	
F2	96 (29,4)	8 (19)	43 (30,7)	
F3	53 (16,2)	9 (21,4)	26 (18,6)	
F4	113 (34,6)	10 (23,8)	41 (29,3)	
<i>MELD, media (DE)</i>	7,31 (2,16)	7,23 (1,56)	7,33 (2,18)	0,1
<i>Carga viral, UI/ml, media (DE)</i>	2844255,23 (4021880, 29)	2193615,11 (2716828,25)	2654681,33 (3847326,01)	0,45
<i>Tratamientos previos (%)</i>				0,02
Naïve	228 (68,7)	37 (84,1)	92 (64,8)	
Fallo a tratamientos previos	104 (31,3)	7 (15,9)	50 (25,2)	

**Figura 1** Prevalencia de trastornos mentales y TSO.

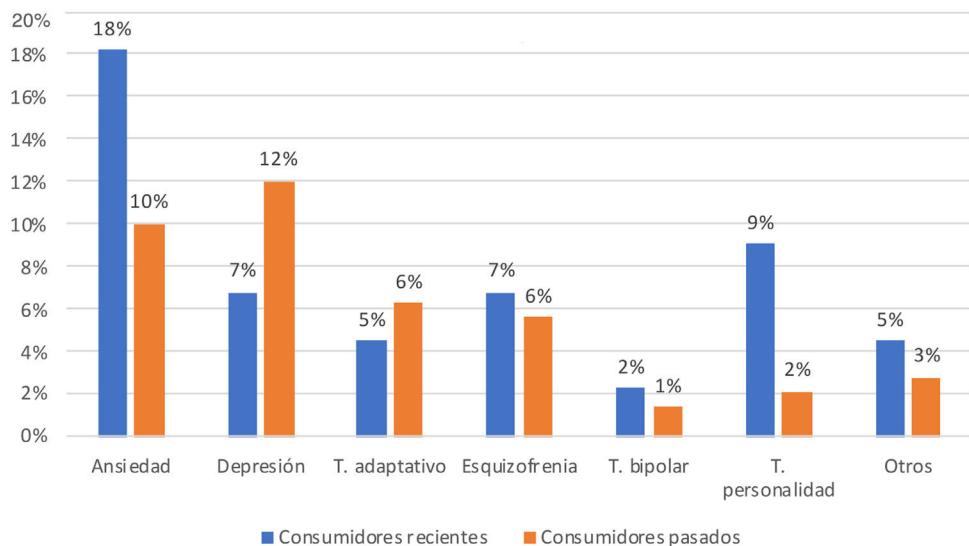


Figura 2 Trastornos mentales según fecha de último consumo.

Resultados RVS12

De todos los pacientes que iniciaron el tratamiento, un paciente falleció por cáncer de colon (0,3%). Teniendo en cuenta este caso, los que no acudieron a consulta tras 12 semanas de finalizar el tratamiento y en los que se suspendió el tratamiento, se obtuvo un total de 42 pacientes (12,7%) en los que no se recogió el valor de la carga viral a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento. Los resultados de la RVS12 global fue del 84,04%, y este porcentaje ascendió hasta el 96,21% al excluir el resultado negativo de los pacientes perdidos.

Los valores de RVS12 se analizaron en función del sexo, edad, fecha de último consumo, TSO, tipo de tratamiento TSO, consumo de alcohol, régimen de tratamiento, genotipo, presencia de cirrosis y VIH, realizándose tanto por intención de tratar (considerando negativos los pacientes en los que no se dispone del dato) como por protocolo (excluyendo el resultado negativo de los pacientes perdidos), obteniendo el valor p de la comparación de categorías dicotómicas ([tabla 2](#)).

El consumo de otras drogas en el momento del tratamiento (marihuana y/o cocaína) no conllevó una menor respuesta.

Las tasas de RVS12 fueron notablemente superiores para todas las variables al excluir del análisis a los pacientes perdidos.

En el análisis por intención de tratar, se obtuvo una menor tasa de RVS12 en consumidores recientes (< 3 años), aquellos que estaban en TSO, los que habían estado en prisión los últimos 5 años, pacientes no tratados previamente (*naïve*) y en algunas pautas de tratamientos (sofosvibir asociado a simeprevir y glecaprevir/pibrentasvir), siendo similares en el resto de variables estudiadas. No obstante, en el análisis por protocolo no se encontraron diferencias significativas en los resultados con respecto al resto de pacientes.

Del mismo modo, se estudió la relación entre los distintos trastornos psiquiátricos y los resultados de RVS12, tanto por intención de tratar como por protocolo ([tabla 3](#)).

El hecho de presentar enfermedad psiquiátrica no llevó tener tasas significativamente menores de curación de la infección. No se encontró una relación entre el número de psicofármacos y la RVS12 ($p = 0,39$).

La toma de ningún fármaco concreto conllevó una menor curación de la infección a excepción del empleo de benzodiacepinas (69,4 vs. 87,6%; $p = 0,02$).

Análisis de los pacientes perdidos

Dado que las tasas de respuesta fueron notablemente superiores en el análisis por protocolo, se analizaron las características de los pacientes perdidos a las 12 semanas posttratamiento. Se realizó regresión logística simple entre cada característica basal y la pérdida de seguimiento dentro de la muestra, cuyos resultados se muestra en la [tabla 4](#).

Los pacientes perdidos fueron mayoritariamente varones (95,2%), aunque sin diferencias significativas con respecto a los pacientes no perdidos (86%; $p = 0,07$). No se observaron diferencias de edad significativas entre ambos grupos. Un 54,8% de los pacientes perdidos tenían enfermedad psiquiátrica frente a un 38,9% de los pacientes no perdidos. El hecho de tener un diagnóstico de este tipo, no obstante, no conllevó mayor riesgo de pérdida de seguimiento, aunque en el análisis univariante el trastorno de ansiedad sí lo aumentó en 4 veces, de la misma forma que el consumo de benzodiacepinas lo hizo en 3.

El 54,8% de los pacientes perdidos estaban en TSO (vs. 22,3% de los pacientes no perdidos), y esto supuso un riesgo muy aumentado (más de 4 veces) de pérdida de seguimiento. Del mismo modo, un 36,4% de los consumidores recientes perdieron el seguimiento (vs. 10,6% de los consumidores pasados), con un riesgo de casi 5 veces superior.

También se hubo una pérdida mayor de seguimiento de los pacientes *naïve* y en aquellos que habían estado en prisión los últimos 5 años. No se encontraron diferencias en cirróticos, pacientes con VIH ni en consumidores de alcohol.

Tabla 2 Resultados de RVS12 global por protocolo e intención de tratar

	RVS12 IT (%) (IC del 95%)	Valor de p	RVS12 PP (%) (IC del 95%)	Valor de p
<i>Todos los pacientes (n = 332)</i>	84,04 (80,08-88)		<i>Todos los pacientes (n = 290)</i>	96,21 (94,98-98,42)
<i>Edad</i>		0,6	<i>Edad</i>	0,94
> 50 años (n = 143)	83,53 (79,44-91,19)		> 50 años (n = 127)	96,06 (92,63-99,49)
< 50 años (n = 184)	83,15 (77,69-88,61)		< 50 años (n = 159)	96,23 (93,23-99,22)
<i>Sexo</i>		0,15	<i>Sexo</i>	0,78
Varón (n = 286)	82,87 (78,47-87,26)		Varón (n = 246)	96,34 (93,98-98,7)
Mujer (n = 46)	91,30 (82,84-99,76)		Mujer (n = 44)	95,45 (89,05-101,86)
<i>Consumidor reciente (< 3 años)</i>		0,01	<i>Consumidor reciente (< 3 años)</i>	0,91
Sí (n = 44)	61,36 (46,39-76,34)		Sí (n = 28)	96,43 (89,1-103,76)
No (n = 142)	86,62 (80,95-92,29)		No (n = 127)	96,85 (93,77-99,93)
<i>TSO</i>		0,01	<i>TSO</i>	0,33
Sí (n = 52)	63,46 (49,92-77)		Sí (n = 35)	94,29 (86,2-102,38)
No (n = 136)	87,5 (81,87-93,13)		No (n = 122)	97,54 (94,75-100,33)
<i>Tratamiento TSO</i>		0,52	<i>Tratamiento TSO</i>	0,4
Metadona (n = 36)	63,89 (47,41-80,37)		Metadona (n = 24)	95,83 (87,21-104,45)
Bup/nalox (n = 13)	53,85 (22,49-85,2)		Bup/nalox (n = 8)	87,5 (87,94-117,06)
<i>Consumo de alcohol > 30 g/día</i>		0,76	<i>Consumo de alcohol > 30 g/día</i>	0,06
Sí (n = 82)	80,49 (71,73-89,25)		Sí (n = 71)	98,88 (96,64-101,11)
No (n = 107)	82,24 (74,88-89,6)		No (n = 89)	
<i>Consumo de alcohol > 80 g/día</i>		0,65	<i>Consumo de alcohol > 80 g/día</i>	0,09
Sí (n = 64)	79,69 (69,56-89,82)		Sí (n = 55)	92,73 (85,64-99,81)
No (n = 125)	82,4 (75,63-89,17)		No (n = 105)	98,1 (95,44-100,75)
<i>VIH</i>		0,07	<i>VIH</i>	0,39
Sí (n = 58)	93,10 (86,38-99,82)		Sí (n = 55)	98,18 (94,54-101,83)
No (n = 269)	83,64 (87,19-88,09)		No (n = 235)	95,74 (93,15-98,34)
<i>Tratamiento previo</i>		0,03	<i>Tratamiento previo</i>	0,85
Naïve	81,14 (76,02-86,26)		Naïve	96,35 (93,68-99,03)
Pretratado	90,38 (84,62-96,15)		Pretratado	95,92 (91,93-99,91)
<i>Prisión reciente</i>		0,04	<i>Prisión reciente</i>	0,62
Sí	58,33 (25,62-91,05)		Sí	100% ^a
No	82,39 (76,7-88,07)		No	96,67 (83,67-99,57)
<i>Cirrosis</i>		0,55	<i>Cirrosis</i>	0,06
Sí (n = 112)	85,71 (79,13-92,3)		Sí (n = 103)	93,2 (88,26-98,15)
No (n = 220)	93,18 (78,2-88,16)		No (n = 187)	97,86 (95,77-99,95)
<i>Tratamientos</i>			<i>Tratamientos</i>	
SOF/SIM (n = 49)	95,92 (90,18-101,66)	0,01	SOF/SIM (n = 49)	95,92 (90,18-101,66)
SOF/DAC (n = 73)	84,93 (76,53-93,34)	0,81	SOF/DAC (n = 66)	93,94 (88,03-99,85)
OMB/PAR/RIT/DAS (n = 67)	88,06 (80,09-96,03)	0,31	OMB/PAR/RIT/DAS (n = 61)	96,72 (82,12-101,32)
SOF/LED (n = 60)	88,33 (79,97-96,70)	0,32	SOF/LED (n = 54)	98,15 (94,43-101,86)
GLC/PIB (n = 49)	67,35 (53,74-80,96)	0,01	GLC/PIB (n = 34)	97,06 (91,07-103,04)
EBV/GRZ (n = 7)	57,14 (7,71-106,58)	0,05	EBV/GRZ (n = 5)	80 (24,47-135,53)
SOF/VEL/VOX (n = 1)	^a	0,66	SOF/VEL/VOX (n = 1)	^a 0,84
SOF/VEL (n = 26)	76 (58,01-93,99)	0,27	SOF/VEL (n = 19)	95,83 (93,15-98,52)
				0,36

Tabla 2 (continuación)

	RVS12 IT (%) (IC del 95%)	Valor de p		RVS12 PP (%) (IC del 95%)	Valor de p
Genotipos		Genotipos			
1a (n = 146)	87,67 (82,27-93,07)	0,11	1a (n = 134)	95,52 (91,98-99,07)	0,6
1b (n = 43)	81,40 (69,28-93,51)	0,60	1b (n = 36)	97,22 (91,58-102,86)	0,72
2 (n = 2)	84,1 (80,11-88,08)	0,54	2 (n = 2)	^a	0,78
3 (n = 86)	81,40 (73- 89,79)	0,41	3 (n = 74)	94,59 (89,32-99,87)	0,41
4 (n = 44)	86,36 (75,81-96,92)	0,67	4 (n = 38)	95,6 (93,04-98,16)	0,19

Bup/nalox: buprenorfina/naloxone; DAC: daclatasvir; DAS: dasabuvir; EBV: Eelbasvir; GLC: glecaprevir; GRZ: grazoprevir; IC: intervalo de confianza; IT: intención de tratar; LED: ledipasvir; OMB: ombitasvir; PAR: paritaprevir; PIB: pibrentasvir; PP: por protocolo; RBV: ribavirina; RIT: ritonavir; SIM: simeprevir; SOF: sofosbuvir; VEL: velpatasvir; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VOX: voxilaprevir.

^a No es posible el cálculo por baja muestra.

Tabla 3 RVS12 y trastornos psiquiátricos

	RVS12 IT (%)	Valor de p	RVS12 PP (%)	Valor de p
<i>Presencia de enfermedad psiquiátrica (n = 61)</i>	74,4	0,06	95,1	0,32
<i>Tipo de enfermedad psiquiátrica</i>				
Depresión (n = 21)	85,7	0,55	100	0,41
Trastorno de ansiedad generalizada (n = 23)	56,5	0,01	100	0,38
Trastorno adaptativo (n = 11)	81,8	0,93	100	0,58
Esquizofrenia (n = 11)	100	0,1	100	0,53
Trastorno bipolar (n = 3)	66,7	0,53	100	0,8
Trastorno de la personalidad (n = 7)	57,1	0,1	100	0,71
Otros (n = 6)	50	0,37	80	0,3

Tabla 4 Relación entre las características demográficas y la pérdida de seguimiento a las 12 semanas postratamiento

Características demográficas	Valor de p	Odds ratio	Intervalo de confianza al 95%
<i>Edad > 50 años (n = 143)</i>	0,52	0,8	0,41-1,57
<i>Sexo varón (n = 286)</i>	0,07	3,58	0,83-15,34
<i>Presencia de enfermedad psiquiátrica (n = 78)</i>	0,1	1,9	0,88-4,16
<i>Tipo de enfermedad psiquiátrica</i>			
Depresión (n = 21)	0,77	0,83	0,23-3
Trastorno de ansiedad generalizada (n = 23)	0,01	4,18	1,62-10,81
Trastorno adaptativo (n = 11)	0,88	1,13	0,23-5,52
Esquizofrenia (n = 11)	0,13	1,21	1,13-1,3
Trastorno bipolar (n = 3)	0,43	2,58	0,23-29,41
Trastorno de la personalidad (n = 7)	0,06	4,1	0,87-19,31
Otros (n = 6)	0,99	1,01	0,11-8,99
<i>Consumo de benzodiazepinas (n = 72)</i>	0,01	3,11	1,4-6,88
<i>Consumidor reciente (n = 44)</i>	0,01	4,84	2,14-10,93
<i>Prisión reciente (n = 12)</i>	0,02	4,12	1,22-13,97
<i>En TSO (n = 52)</i>	0,01	4,23	1,99,43
<i>Cirrosis (n = 112)</i>	0,07	0,5	0,23-1,08
Cirrosis descompensada (n = 22)	0,36	1,94	0,46-8,2
<i>Paciente naïve (n = 228)</i>	0,01	3,06	1,25-7,52
<i>VIH (n = 58)</i>	0,10	0,38	0,11-1,27
<i>Consumo de alcohol</i>			
Mayor de 30g/día (n = 82)	0,52	0,77	0,34-1,73
Mayor de 80g/día (n = 64)	0,73	0,86	0,37-2,01

TSO: terapia sustitutiva con opiáceos; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Discusión

Aunque se ha demostrado la efectividad del tratamiento con VHC en pacientes UDVP, los estudios y metaanálisis sobre el mismo muestran gran heterogeneidad en los resultados, oscilando las tasas de erradicación entre el 63¹⁷ y el 95-100%^{18,19}.

En lo que sí parece haber unanimidad, tal y como se pone de manifiesto en nuestro estudio, es que los aparentemente peores resultados en la efectividad del VHC en estos sujetos se deben a una pérdida en el seguimiento de los mismos. Las tasas de erradicación observadas aquí fueron notablemente inferiores a las series previas para la población general²⁰⁻²², aunque una vez excluidos del análisis los pacientes perdidos, se obtuvieron resultados similares (RVS12 del 96,21%). Por este motivo es fundamental conseguir una adecuada adherencia al tratamiento.

La relación entre la enfermedad psiquiátrica y la infección VHC es bien conocida, aunque la bibliografía sobre cómo influye en el tratamiento en UDVP es escasa. La presencia de comorbilidad psiquiátrica es elevada en pacientes con VHC y UDVP (50-60%), predominando la depresión, la ansiedad y la esquizofrenia; del mismo modo, la infección por VHC tiende a existir con mayor frecuencia entre pacientes con enfermedades mentales y psiquiátricas¹⁵. Así mismo, los pacientes con enfermedades hepáticas en estadios finales debido a la infección por el VHC suelen estar más deprimidos y tener más trastornos del ánimo que los debidos a otras causas²³. En nuestro estudio el porcentaje de trastornos psiquiátricos en UDVP fue consistente con los estudios anteriormente citados, y el hecho de presentar el diagnóstico de trastorno de ansiedad conllevó una menor efectividad en el tratamiento del VHC en UDVP debido a una mayor pérdida de seguimiento, al igual que se ha demostrado en estudios para el tratamiento de otras enfermedades²⁴. De manera análoga, el consumo de benzodiacepinas se vio relacionado con la pérdida de seguimiento, aunque probablemente esto fue debido al alto consumo de estos fármacos por los pacientes con ansiedad. La presencia de enfermedad psiquiátrica y la pérdida de seguimiento ha sido tradicionalmente una causa de exclusión del tratamiento por su menor efectividad.

Se ha demostrado ampliamente que en pacientes en TSO los AAD han demostrado ser seguros y efectivos, sin requerir ajuste de dosis específico ni disminuir la adherencia ni la tasa de RVS con los últimos tratamientos AAD^{3,4,25}. No obstante, aún en algunos registros la efectividad en TSO es menor que en individuos sin TSO por un aumento en la pérdida en el seguimiento²⁶, como se ha observado de manera manifiesta en nuestra muestra. Consideramos que esto podría ser debido a que en el diagnóstico de «trastorno por abuso de sustancias» con el que fueron catalogados estos pacientes puede enmascarar otros trastornos psiquiátricos, unido a la elevada proporción de pacientes con el diagnóstico de trastorno de ansiedad entre los que estaban en esta terapia, y probablemente también debido a una baja conciencia de enfermedad en cuanto a la infección por VHC por parte de estos sujetos.

Así mismo, aquellos que habían consumido drogas por vía parenteral en los últimos 3 años y los que habían estado en prisión los últimos 5 años presentaron una menor adherencia al tratamiento, mayor pérdida de seguimiento

y, por tanto, peores resultados, hallazgos en consonancia con otras series de datos^{15,27}.

En definitiva, con este estudio se pone de manifiesto la importancia de conseguir una adecuada adherencia al tratamiento en pacientes UDVP, especialmente en consumidores recientes y aquellos en TSO, siendo vital hacer una adecuada valoración psiquiátrica y llevar un seguimiento más estrecho en estos sujetos. En la actualidad ninguna guía clínica justifica retrasar o impedir el tratamiento en estos pacientes ni obliga a suspender el consumo de estos o de la TSO²⁰⁻²².

Medidas como el apoyo multidisciplinar²⁸, la incentivación financiera²⁹ y la telemedicina³⁰, los programas de jeringuillas-agujas, las habitaciones supervisadas de consumo y la asistencia en primaria^{3,25} han demostrado aumentar esta adherencia y, por tanto, ayudarán a conseguir tasas de remisión de la infección más elevadas. No obstante, la implantación real de estas intervenciones aún es baja, y por este motivo deben seguir ejecutándose para conseguir finalmente la erradicación del virus en este colectivo, considerado vulnerable y en el que se encuentran los mayores transmisores de la infección y los pacientes con mayor morbilidad por enfermedad hepática.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Autorías

JC Fernández de Cañete: revisión bibliográfica, proceso de investigación, análisis estadístico, elaboración y edición del artículo original.

JM Moreno: diseño el estudio, protocolo y dirección del estudio.

MA García y A Mancebo: recogida de datos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69:461-511, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
- Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:S5-33, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12247>.
- Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165:625-34, <http://dx.doi.org/10.7326/M16-0816>.
- Grebely J, Feld JJ, Wyles D, Sulkowski M, Ni L, Llewellyn J, et al. Sofosbuvir-based direct-acting antiviral therapies for HCV in people receiving opioid substitution therapy: An analysis of phase 3 studies. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5:ofy001, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy001>.

5. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 Glob Hepat Program Dep HIV/AIDS. 2016;13:221–7.
6. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis c virus infection among people who are actively injecting drugs: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2013;57 Suppl 2:S80–9, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit306>.
7. Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: Findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Infect Dis. 2016;16:1385–98, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30325-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30325-5).
8. Kåberg M, Hammarberg A, Lidman C, Weiland O. Prevalence of hepatitis C and pre-testing awareness of hepatitis C status in 1500 consecutive PWID participants at the Stockholm needle exchange program. Infect Dis (Auckl). 2017;49:728–36, <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1334263>.
9. ElSerag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. Gastroenterology. 2002;123:476–82, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.34750>.
10. 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. Int J Drug Policy. 2015;26:911–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.07.004>.
11. Grebely J, Robaeys G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, et al. Recomendaciones para el manejo de la infección por el virus de la hepatitis C entre usuarios de drogas por vía parenteral. Int J Drug Policy. 2015;1028–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.11.011>.
12. Shahi R, Kiani G, Alimohammadi A, Raycraft T, Singh A, Conway B. Analysis of Adherence to AllOral HCV Therapy in a Cohort of People who Inject Drugs (PWID). J Hepat. 2017;3, <http://dx.doi.org/10.21767/2471-9706.100017>.
13. Saraswat V, Norris S, De Knegt RJ, Sanchez Avila JF, Sonderup M, Zuckerman E, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - Volume 2. J Viral Hepat. 2015;22 Suppl 1:S6–25, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12350>.
14. Roncero C, Vega P, Martínez-Raga J, Torrens M. Hepatitis C crónica y usuarios con un historial de inyección de drogas en España: evaluación de la población, retos para un tratamiento efectivo. Adicciones. 2017;29, <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.908>.
15. O'Sullivan M, Jones AM, Gage H, Jordan J, MacPepple E, Williams H, et al. ITTREAT (Integrated Community Test - Stage - TREAT) Hepatitis C service for people who use drugs: Real-world outcomes. Liver Int. 2020;40:1021–31, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14403>.
16. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Reid H, Law M, Dore GJ, Grebely J. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C among people who use or inject drugs: A systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3:754–67, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30304-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30304-2).
17. Read P, Lothian R, Chronister K, Gilliver R, Kearley J, Dore GJ, et al. Delivering direct acting antiviral therapy for hepatitis C to highly marginalised and current drug injecting populations in a targeted primary health care setting. Int J Drug Policy. 2017;47:209–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.05.032>.
18. Schütz A, Moser S, Schwanke C, Schubert R, Luhn J, Gutic E, et al. Directly observed therapy of chronic hepatitis C with ledipasvir/sofosbuvir in people who inject drugs at risk of nonadherence to direct-acting antivirals. J Viral Hepat. 2018;25:870–3, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12857>.
19. Norton BL, Fleming J, Bachhuber MA, Steinman M, DeLuca J, Cunningham CO, et al., High HCV cure rates for people who use drugs treated with direct acting antiviral therapy at an urban primary care clinic. Int J Drug Policy. 2017;47:196–201, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.07.021>.
20. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020;73:1170–218, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
21. Ghany M, Marks K, Morgan T, Wyles D, Aronsohn A, Bhattacharya D, et al. Hepatitis C Guidance 2019 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2019;67:1477–92, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31060>.
22. Calleja JL, Macias J, Forns X, Garcia F, Berenguer M, Garcia Deltoro M, et al. Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). Gastroenterol Hepatol. 2018;41:597–608, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.07.010>.
23. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. Clin Transplant. 1997;11:406–11.
24. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med. 2000;160:2101–7, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.14.2101>.
25. Bruggmann P, Litwin AH. Models of care for the management of hepatitis C virus among people who inject drugs: One size does not fit all. Clin Infect Dis. 2013;57 Suppl 2:S56–61, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit271>.
26. Christensen S, Buggisch P, Mauss S, Böker KHW, Schott E, Klinker H, et al. Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: Still a concern in clinical practice? Addiction. 2018;113:868–82, <http://dx.doi.org/10.1111/add.14128>.
27. Alimohammadi A, Holeksa J, Thiam A, Truong D, Conway B. Real-world efficacy of direct-acting antiviral therapy for HCV infection affecting people who inject drugs delivered in a multidisciplinary setting; 23;5(6):ofy120. Open Forum Infect Dis. 2018, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofy120>.
28. Bajis S, Dore GJ, Hajarizadeh B, Cunningham EB, Maher L, Grebely J. Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: A systematic review. Int J Drug Policy. 2017;47:34–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.07.002>.
29. Day E, Hellard M, Treloar C, Bruneau J, Martin NK, Øvrehus A, et al. Hepatitis C elimination among people who inject drugs: Challenges and recommendations for action within a health systems framework. Liver Int. 2019;39:20–30, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13949>.
30. Mashru J, Kirlew M, Saginur R, Schreiber YS. Management of infectious diseases in remote northwestern Ontario with telemedicine videoconference consultations. J Telemed Telecare. 2017;23:83–7, <http://dx.doi.org/10.1177/1357633X15625136>.