

# Prevalencia de infecciones crónicas ocultas en una cohorte de pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona

Joaquín Portilla<sup>a</sup>, Javier Esteban<sup>b</sup>, Remei Llinares<sup>c</sup>, Josefina Belda<sup>d</sup>, José Sánchez-Payá<sup>e</sup> y María Isabel Manso<sup>a</sup>, en representación del Grupo de estudio protocolo-INH\*

<sup>a</sup>Unidades de Enfermedades Infecciosas y <sup>e</sup>Epidemiología y Control de Infecciones. Hospital General Universitario de Alicante.

<sup>b</sup>Instituto de Investigación en Drogodependencias. Universidad Miguel Hernández. Elche.

<sup>c</sup>Centro de Prevención de Drogodependencias.

<sup>d</sup>Centro de Información y Prevención del Sida.

**FUNDAMENTO:** Analizar la prevalencia de infección oculta por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), de la inmunodeficiencia humana (VIH) e infección tuberculosa en usuarios de drogas en tratamiento sustitutivo con metadona (TSM).

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se realizó serología VHB, VHC, VIH y prueba de Mantoux a 189 usuarios de drogas. Se recogieron antecedentes de drogadicción y vía de consumo.

**RESULTADOS:** Los datos de la prevalencia observada fueron: VIH, 29,2%; VHC, 75,9%; infección tuberculosa, 59,3%. La vía parenteral, una inclusión tardía en el TSM y un inicio temprano en el consumo de heroína se asociaron a infección por el VIH y VHC.

**CONCLUSIONES:** Existe una alta prevalencia de infección tuberculosa y VHC en usuarios de drogas. Un acceso temprano al TSM podría disminuir esta prevalencia.

**Palabras clave:** VIH. VHC. Infección tuberculosa. Metadona.

Prevalence of chronic hidden infections in a cohort of patients in substitutive treatment with methadone

**BACKGROUND:** To analyse prevalence of hidden hepatitis B infection (HBV), hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV), and tuberculosis infection in drug users (DU) in a maintenance programme with methadone (MPM).

**PATIENTS AND METHOD:** 189 DU were tested for HBV, HCV, HIV and tuberculin test. Drug addition history and route of administration were evaluated.

**RESULTS:** Prevalence of HIV, HCV, and tuberculous infection was 29.2%, 75.9% and 59.3% respectively. Intravenous route, early use of heroin and delay to enter in MPM were significantly associated with HIV and HCV infections.

**CONCLUSIONS:** There is a high prevalence of tuberculous and HCV infections in DU. Early access to MPM could decrease prevalence of those infections.

**Key words:** HIV. HCV. Tuberculous infection. Methadone.

*Med Clin (Barc)* 2001; 116: 330-332

El tratamiento sustitutivo con metadona (TSM) constituye una de las principales estrategias para el tratamiento de la adicción a las drogas y para la reducción del riesgo de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, posiblemente, de otros virus de transmisión sanguínea, como los de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) en los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)<sup>1,2</sup>. En España, el espectacular aumento de los casos de sida condicionó que se generalizaran los programas terapéuticos con metadona, y en la actualidad existe un gran número de centros de atención a toxicómanos que dispensan esta sustancia. Esta red asistencial puede resultar de gran utilidad en la detección, prevención e incluso tratamiento de enfermedades infecciosas con alta prevalencia en drogodependientes. El objetivo de nuestro estudio es analizar la prevalencia de infección oculta por el VHB, VHC, VIH e infección tuberculosa en una población de usuarios de drogas en TSM. Definimos como infección oculta aquella infección crónica con potencial lesivo que, además, es desconocida por el paciente o, aun siendo conocida, no está sometida a control médico.

## Pacientes y método

Entre el 1 de julio de 1998 y el 31 de diciembre de 1999 se ofreció a los usuarios de drogas atendidos en el Centro de Prevención de Drogodependencias (CPD) de Alicante la participación voluntaria en el estudio. Los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: edad superior a 18 años, estar incluidos en programa de TSM y no estar recibiendo asistencia especializada diferente de la propia de su

drogadicción. El diagnóstico de infección tuberculosa se realizó mediante la técnica de Mantoux, considerándose positiva cuando la induración obtenida tenía un diámetro igual o superior a 5 mm. A todos los pacientes con infección tuberculosa susceptibles de quimioprofilaxis (Mantoux  $\geq 5$  mm) se les ofreció acudir a las consultas de la unidad donde se les practicaron una radiología de tórax y una baciloscopia en tres muestras de esputo. El diagnóstico serológico de infección por el VIH se realizó mediante EIA e inmunoblot, y el de la infección por el VHB y VHC mediante ELISA, a menos que existiera evidencia de alguna de estas infecciones en el CPD.

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas existentes en el CPD, registrándose las siguientes variables: edad, sexo, edad de inicio en el consumo de sustancias de abuso, edad de inicio en el consumo de opiáceos, fecha de inicio del TSM y vía de administración de la droga de abuso antes de entrar en tratamiento con metadona. Entre el 1 de enero y el 30 de septiembre de 1999 se recogieron los resultados de las determinaciones de metabolitos de opiáceos y cocaína en orina mediante un equipo Syva® ETS™ system (Syva Company, Palo Alto, CA 94303 EE.UU.) diseñado para realizar ensayos Emit® d.a.u.™. Las determinaciones se llevaron a cabo siguiendo las normas del CPD, es decir, de forma no programada para identificar probables consumos. Se recogió el porcentaje de muestras de orina positivas para heroína y cocaína, sobre el total de muestras recogidas por paciente y durante el tiempo de estudio. Los pacientes fueron clasificados según la vía del consumo de drogas: por vía no parenteral (consumo siempre de forma inhalada, fumada y oral) y vía parenteral (cuando el consumo era o había sido por vía intravenosa independientemente de que en la actualidad utilizara una vía de consumo no parenteral).

## Análisis de datos

Para describir las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se utilizó la media con su desviación estándar, mientras que para las que no la seguían se emplearon la mediana y los percentiles 25 y 75. La comparación de medias entre grupos se efectuó mediante la prueba de la t de Student, y la comparación entre grupos de las variables que no seguían una distribución normal mediante la prueba de la U de Mann Whitney. El análisis de asociación entre variables cualitativas se realizó con la prueba de la  $\chi^2$ . Con las variables estadísticamente significativas se elaboró un modelo multivariante de regresión logística. El nivel de significación estadística en los contrastes de hipótesis fue de  $p < 0,05$ . El programa estadístico utilizado fue el SPSS v.10.0.

## Resultados

Se detectaron 600 usuarios de drogas atendidos en el CPD que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales 189 (31,5%) accedieron a participar en el estudio. No encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la

\*Grupo de estudio protocolo-INH: Manuel Priego,

Esperanza Merino, Vicente Boix, Rosario Sánchez, José Manuel Murcia (Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante), Pilar Jordá, Wadjih Albein, Pilar Ruiz (Centro de Prevención de Drogodependencias), Elisa Fernández (Centro de Información y Prevención del Sida).

Este estudio recibió financiación del Instituto de Investigación en Drogodependencias de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Correspondencia: Dr. J. Portilla.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital General Universitario de Alicante.  
Maestro Alonso, 109. 03010 Alicante.  
Correo electrónico: portilla\_joa@gva.es

Recibido el 2-10-2000; aceptado para su publicación el 6-2-2001

TABLA 1

**Características sociodemográficas, prevalencia de infecciones ocultas e historial de drogadicción de los participantes en el estudio**

Variables sociodemográficas	Número	Número (%)	$\bar{X}$ (DE)
Sexo	189		
Varones		147 (78)	
Mujeres		42 (22)	
Edad (años)	189		32 (6)
Vía de administración de la droga	181		
Parenteral		114 (60,3)	
No parenteral		67 (35,4)	
Prevalencia de infecciones ocultas			
VIH+	176	52 (29,2)	
VHC+	162	123 (75,9)	
Marcadores VHB+	165	122 (74,2)	
HBsAg+	165	8 (4,8)	
Mantoux ( $\geq 5$ mm)	189	112 (59,3)	
Historia de drogadicción (años)			
Edad de inicio de la drogadicción	176		15 (4,4)
Edad de inicio del consumo de opiáceos	175		18 (5)
Edad de inicio del TSM	183		29,8 (5,9)
Tiempo desde el inicio del consumo de opiáceos hasta el inicio del TSM	174		10 (4,6)
Determinaciones de metabolitos en orina		Mediana (percentiles 25 y 75)	
Positivas para cocaína	147	9 (1-50)	
Positivas para heroína	130	11 (1-42)	

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; HBsAg: antígeno de la superficie de la hepatitis B; marcadores VHB: marcadores del virus de la hepatitis B (AcHBs, AcHBs, AcHBe); TSM: tratamiento sustitutivo con metadona.

distribución por edad, sexo, edad de inicio en el consumo de drogas y tiempo hasta la inclusión en TSM entre los UD que participaron en el estudio y los que no lo hicieron. En la tabla 1 se presentan las características sociodemográficas y de drogadicción de la población a estudio, así como la prevalencia de infecciones ocultas observada. Entre los pacientes con infección por el VIH, 28 (53%) presentaban coinfección por *Mycobacterium tuberculosis*. Un paciente fue diagnosticado de tuberculosis miliar y otro de tuberculosis pulmonar bacilífera durante el estudio de la infección tuberculosa. Otro paciente de 42 años con hepatitis crónica C e infección tuberculosa latente fue diagnosticado de cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Algunos pacientes no accedieron a la extracción de

sangre, lo que condicionó que la «n» no fuera igual en todas las variables estudiadas. Las variables de consumo de drogas analizadas respecto a la prevalencia de infección oculta por el VIH y por el VHC se exponen en la tabla 2. Para analizar las variables que se asociaban de forma independiente a infección por el VIH o VHC, se construyó un modelo de regresión logística que incluía las variables que habían presentado significación estadística, exceptuando la determinación de cocaína en orina por ser ésta una variable recogida cuando el paciente ya había iniciado el TSM. La drogadicción parenteral fue la única variable que se asoció de forma independiente a la infección por el VIH (*odds ratio* [OR] = 4,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,9-11,8;  $p < 0,01$ ), aunque el tiempo hasta el inicio

del TSM se mantuvo como factor de riesgo y se acercó a la significación estadística (OR = 1,07; IC del 95%, 0,9-1,1;  $p = 0,09$ ). En cambio, para la infección por el VHC, la vía parenteral (OR = 9,1; IC del 95%, 3,5-23,3;  $p < 0,01$ ), el tiempo hasta el inicio del TSM (OR = 1,1; IC del 95%, 1,0-1,2;  $p < 0,05$ ) y la edad de inicio en el consumo de opiáceos (OR = 0,9; IC del 95%, 0,8-1,0;  $p = 0,05$ ) se mantuvieron como factores independientes asociados a infección por el VHC. La infección tuberculosa latente se asoció de forma significativa con una mayor edad, tanto en el momento de realización del estudio [34 (6) años frente a 31,7 (5);  $p = 0,01$ ], como en el momento de inclusión en el TSM [31 (6) frente a 29 (5);  $p = 0,05$ ]. El resto de las variables estudiadas, incluido el sexo, no presentaron diferencias estadísticamente significativas. El 77,2% de los pacientes desconocían su infección tuberculosa, mientras que la práctica totalidad de los pacientes eran conocedores de su situación respecto al VIH.

**Discusión**

Los estudios de prevalencia de infecciones crónicas asintomáticas que pueden finalmente producir enfermedad son básicos para diseñar estrategias de prevención y tratamiento en poblaciones de riesgo. En este sentido, diversos estudios han demostrado un descenso de la prevalencia de infección por el VIH en la población drogodependiente<sup>3,4</sup>. Nosotros también hemos observado una baja prevalencia de infección oculta por el VIH (29,2%), probablemente relacionada con la elevada mortalidad que ha ocasionado el VIH en el colectivo de usuarios de drogas durante los últimos años y al esfuerzo realizado por los profesionales de la salud por incluir a los usuarios de drogas con infección por el VIH en programas de seguimiento. La elevada prevalencia encon-

TABLA 2

**Prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis C (VHC) según la historia de consumo de drogas de los pacientes**

	VIH		p	VHC		p
	Positivo	Negativo		Positivo	Negativo	
Vía de administración						
Parenteral	42 (40%)	64 (60%)	< 0,01	88 (91%)	9 (9%)	< 0,001
No parenteral	7 (11%)	57 (89%)		31 (52%)	29 (48%)	
Edad de inicio en						
Drogodependencias	48 (15 [3])	117 (116 [5])	0,2	113 (17 [4])	39 (17 [6])	0,2
Opiáceos	48 (18 [4])	116 (20 [6])	0,07	112 (19 [4])	39 (22 [7])	< 0,01
Metadona	49 (30 [5])	123 (30 [6])	0,7	119 (30 [6])	39 (37 [7])	0,8
Tiempo (años) desde el inicio del consumo de drogas hasta el inicio del TSM	47 (12 [4])	116 (9 [4])	< 0,05	11 (4)	8 (4)	< 0,001
Determinación positiva de (%)	Mediana (percentiles 25 y 75)			Mediana (percentiles 25 y 75)		
Opiáceos	22,2 (0-9)	9,5 (0-37,5)	0,2	6,9 (0-39,6)	11,1 (0-11,1)	0,6
Cocaína	28,6 (0-94)	5,9 (0-33,3)	< 0,05	5,0 (0-50,0)	11,1 (0-48,7)	0,6

Los datos se expresan como número ( $\bar{X}$  [DE]). TSM: tratamiento sustitutivo con metadona.

trada de infección por el VHC (75,9%) estaría en relación con su mayor transmisibilidad y porque probablemente penetró antes que el VIH en la población de usuarios de drogas. En nuestro estudio hemos observado que la utilización de la vía intravenosa y un retraso en la inclusión en el programa de TSM se asociaron de forma independiente a infección por el VIH y VHC. Además, un inicio temprano en el consumo de opiáceos también se asoció a infección por el VHC. Como la edad media de inicio en el consumo de heroína fue los 19 años y muchos de ellos presentan otros factores de riesgo para progresión a enfermedad hepática grave<sup>5</sup>, la incidencia de cirrosis hepática y hepatocarcinoma en este colectivo podría aumentar de forma considerable en los próximos años, especialmente en los coinfectados por el VIH<sup>6</sup>. Por otra parte, los pacientes incluidos en el programa de TSM que seguían consumiendo drogas ilegales, cocaína y heroína, presentaban una mayor prevalencia de infección oculta por el VIH y VHC, y por tanto contribuirían a mantener la endemia y aumentar su difusión entre los usuarios de drogas y en su entorno próximo.

En la reunión de consenso para el control de la tuberculosis en España celebrada en 1992<sup>7</sup>, se recomendó la búsqueda activa de casos en determinados colectivos con riesgo incrementado de padecer infección o enfermedad tuberculosa, como son usuarios de drogas con y sin infección por el VIH<sup>8</sup>. La prevalencia de infección tuberculosa encontrada en nuestro estudio ha sido del 59,3%, muy superior a la esperada en el mismo grupo de edad en la población general<sup>9</sup>. Es posible que la tasa de prevalencia que hemos obtenido esté sobrestimada al no haber tenido en cuenta la vacunación previa con BCG. La elección de un punto de corte de 5 mm independientemente

del estado vacunal se basó en que los usuarios de drogas son un colectivo con riesgo elevado de enfermedad tuberculosa<sup>9</sup>, en la dificultad para conocer el estado vacunal mediante certificado sanitario o búsqueda de la cicatriz posvacunal y por tratarse de una intervención que tenía como uno de sus objetivos la quimioprofilaxis con isoniácida<sup>8</sup>. Además, el CPD donde se realizó el estudio atiende a un colectivo numeroso de usuarios de drogas, con una elevada incidencia de tuberculosis bacilífera en esta población (datos no publicados), cuyas propias características estructurales obligan a sus usuarios a un contacto diario, íntimo y prolongado. La edad ha sido el único factor de riesgo asociado a infección tuberculosa, probablemente en relación con un mayor tiempo de exposición a *M. tuberculosis* tanto fuera como dentro del programa de TSM. Conociendo que el riesgo estimado de desarrollar tuberculosis es de 10 casos/1.000 personas/año en la población general y de 76 casos/1.000 personas/año en personas coinfectadas por el VIH<sup>10</sup>, podemos prever al menos tres nuevos casos anuales de tuberculosis en la población estudiada.

Estos resultados indican que un acceso temprano al TSM puede reducir la probabilidad de adquirir infecciones al disminuir el consumo intravenoso de drogas, además de disminuir la conflictividad social. En nuestro caso, el TSM ha resultado útil para el diagnóstico de infecciones ocultas y para conocer su prevalencia. Dentro de los programas de reducción de daños, es necesario establecer nuevas estrategias para aquellos usuarios de drogas que continúan consumiendo sustancias ilegales a pesar del TSM, además de prevenir y tratar las infecciones crónicas. En la actualidad estamos llevando a cabo un programa de tratamiento directamente observado con isoniácida en aquellos

usuarios de drogas con infección tuberculosa latente.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castilla Catalán J, Gutiérrez Rodrigo A, Tello Anchuela O. Changes in AIDS incidence trends in Spain. *AIDS* 1994; 8: 1163-1167.
2. Alfonso Gil R, Hurtado Navarro I, Espacio Casanovas A, Santos Rubio G, Tomás Dols S. Prácticas de riesgo y seroprevalencia al VIH, VHB y VHC en los pacientes del centro de información y prevención del sida de Valencia. *Gac Sanit* 1999; 13: 16-21.
3. Rodés A, Vall M, Casabona J, Nuez M, Rabella N, Mitrani L. Prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y de los comportamientos asociados a su transmisión entre usuarios de drogas por vía parenteral seleccionados en la calle. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 372-377.
4. De la Fuente L, Bravo MJ, Lew C, Barrio G, Soriano V, Royuela L. Prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y de conductas de riesgo entre los consumidores de heroína de Barcelona, Madrid y Sevilla: un ejemplo de las ventajas de centrar los estudios en los consumidores y no sólo en los usuarios por vía intravenosa. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 646-651.
5. Pol S, Lamorthe B, Thi NT, Thiers V, Carnot F, Zylberberg H et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol* 1998; 28: 945-950.
6. Soriano V, García-Samaniego J, Valencia E, Rodríguez-Rosado R, Muñoz F, González Lahoz J. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug-users. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 1-4.
7. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
8. Grupo de trabajo TIR (tuberculosis e infecciones respiratorias) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Quimioprofilaxis anti-tuberculosa. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 270-278.
9. Rey R, Ausina V, Casal M, Caylá J, De March P, Moreno S et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 703-707.
10. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 151-156.