

# ESTUDIO PILOTO DE MICROELIMINACIÓN EN LA HEPATITIS C: DERIVACIÓN DIRECTA ENTRE LOS CENTROS DE DROGODEPENDENCIA Y LA UNIDAD DE HEPATOLOGÍA EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO.

PILOT STUDY OF MICROELIMINATION IN HEPATITIS C: DIRECT DERIVATION BETWEEN DRUG CENTERS AND THE HEPATOLOGY UNIT IN A UNIVERSITY HOSPITAL.

Pinazo Bandera J<sup>1</sup>, García García AM<sup>1</sup>, Cobos Rodríguez J<sup>1</sup>, Bautista J<sup>2</sup>, Benítez JJ<sup>2</sup>, Ruiz JJ<sup>3</sup>, Ortega Alonso A<sup>1</sup>, Andrade Bellido RJ<sup>1</sup>, García Cortés M<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

<sup>2</sup>Centro de tratamiento de adicciones "Palma Palmilla". Málaga.

<sup>3</sup>Centro provincial de drogodependencia. Málaga.

## Resumen

**Introducción:** Siguiendo las recomendaciones de la OMS para eliminar la hepatitis C (2030) se han elaborado múltiples estrategias de micro/macroeliminación. Dentro de las estrategias de microeliminación debe incluirse la búsqueda activa y la simplificación del manejo de la infección en poblaciones de riesgo como los usuarios adictos a drogas.

**Material y métodos:** Se han analizado de manera descriptiva variables demográficas, clínicas, analíticas, virológicas, de adherencia y de tratamiento de los pacientes derivados desde dos centros de drogodependencia de Málaga capital a la Unidad de Hepatología de

un Hospital Universitario en Málaga durante el año 2019 mediante un proceso de derivación simplificado.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 24 pacientes de los cuales 17 (70,8%) acudieron a la primera consulta, resultando el 70,6% virémicos. Se pautaron 10 tratamientos con antivirales de acción directa. La adherencia al tratamiento fue del 80% y a consulta tras una primera visita en Hepatología fue del 91,6%.

**Conclusiones:** La estrategia implantada en este estudio piloto ha simplificado el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con adicciones y hepatitis C reduciendo el número de visitas de 9 a un máximo de 3 para la prescripción del tratamiento antiviral permitiendo el aumento de pacientes que acuden a la consulta especializada. A pesar de este avance, sigue habiendo un 29% de los pacientes enviados desde estos centros que no acuden a su primera visita. Por lo tanto, creemos de importancia seguir avanzando en la accesibilidad y la simplificación en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

### CORRESPONDENCIA

José María Pinazo Bandera  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria  
29010 Málaga  
[albergarcias@gmail.com](mailto:albergarcias@gmail.com)

Fecha de envío: 21/08/2020

Fecha de aceptación: 27/09/2020

**Palabras clave:** Virus de la hepatitis C, Microeliminación, Usuarios de Drogas por Vía Parenteral.

## Abstract

**Introduction:** Following the recommendations of the WHO to eliminate hepatitis C (2030), multiple micro/macroelimination strategies have been developed. Active elimination and simplification of infection management in risk populations such as intravenous drug addicted users should be included in micro-elimination strategies.

**Material and methods:** Demographic, clinical, analytical, virological, adherence and treatment variables have been descriptively analyzed for patients referred from two drug addiction centers in Malaga city to the Hepatology Unit of a University Hospital in Malaga during 2019 through a simplified referral process.

**Results:** A total of 24 patients were included, of whom 17 (70.8%) attended the first consultation, resulting in 70,6% viremic. Direct-acting antivirals were prescribed in ten patients. Treatment adherence was 80% and consultation adherence after a first visit in Hepatology was 91.6%.

**Conclusions:** The implanted strategy in this pilot study has simplified the diagnosis and treatment of patients with addictions and Hepatitis C, reducing the number of visits from 9 to a maximum of 3 for the prescription of antiviral treatment, allowing the increase of patients who come to the specialized consultation. Despite this progress, there are still 29% of patients sent from these centers who miss their first visit. Therefore, we believe it is important to continue advancing accessibility and simplifying the diagnosis and treatment of these patients.

**Keywords:** Hepatitis C virus, microeliminación, drug users by parenteral route.

## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y de morbi-mortalidad relacionada con el hígado en todo el mundo con más de 70 millones de individuos infectados, siendo muchos de ellos ajenos a esta condición<sup>1,2</sup>. El daño hepático puede variar desde mínimos cambios histológicos a fibrosis extensa y cirrosis con o sin carcinoma hepatocelular (CHC). Aproximadamente, entre el 55% y el 85% de las personas infectadas desarrollarán infección crónica por VHC y entre el 15% y el 30% de este grupo progresará a una cirrosis hepática con complicaciones asociadas en los 20–30 años siguientes<sup>3</sup>. Por tanto, el VHC supone un problema de salud pública de primera magnitud<sup>4</sup>.

Con la introducción en 2013 de los antivirales de acción directa (AADs) se han alcanzado tasas de respuesta viral sostenida (RVS), definidas como RNA-VHC indetectable 12 semanas tras finalizar el tratamiento, de más del 95%. En España, con una prevalencia de Hepatitis C en población general en torno al 1%<sup>5</sup>, se han tratado más de 150.000 pacientes desde el desarrollo del Plan Nacional para el

abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. La eficacia de estos nuevos fármacos impulsó a la Organización Mundial de la Salud a marcar el objetivo de la eliminación de la hepatitis C como una amenaza para la salud pública para el año 2030. Para ello se han elaborado múltiples estrategias de micro y macroeliminación<sup>6</sup>.

La microeliminación implica perseguir objetivos de eliminación en poblaciones de riesgo como los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) a través de iniciativas propuestas por las partes interesadas, adaptando las intervenciones a las necesidades de estas poblaciones<sup>7,8</sup>.

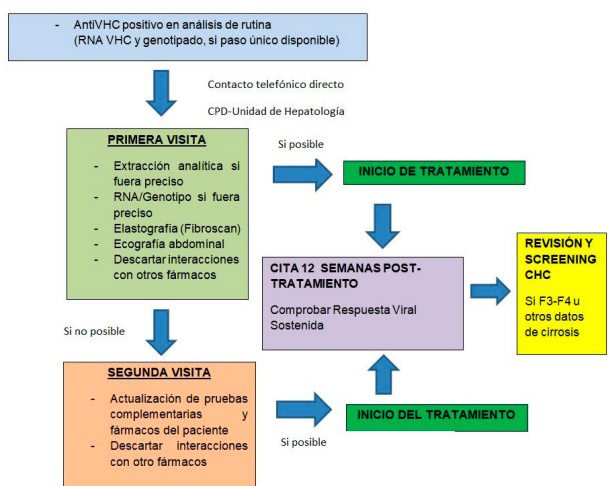
Hasta ahora, en nuestro medio estos pacientes debían ser derivados a través de su médico del centro de adicciones al médico de atención primaria, de este al especialista de aparato digestivo y de aquí a la unidad de Hepatología, lo cual entre derivaciones y pruebas complementarias requería un mínimo de 8 visitas a distintos centros médicos antes de la indicación de tratamiento antiviral, con el consecuente riesgo de la pérdida de adherencia a la consulta.

El objetivo principal de este estudio piloto fue tratar de analizar los resultados de la simplificación del circuito de derivación de pacientes con hepatitis C desde los Centros de Adicciones a la consulta de Hepatología para la valoración diagnóstica y terapéutica. Los objetivos secundarios fueron estudiar las características de los pacientes con hepatitis C y adicciones derivados a consulta de Hepatología y analizar la eficacia/adherencia al tratamiento de la hepatitis con AAD.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En 2019 se implementó a nivel de los centros de drogodependencia (CPD) de Málaga capital una comunicación directa con la Unidad de Hepatología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga para la citación rápida de los pacientes con serología positiva. En esta primera consulta se realizaba la valoración completa del paciente con una anamnesis detallada y la exploración física, se extraía una analítica completa incluyendo pruebas de función hepática, carga viral de VHC y serología VHB y VIH si no disponían de estas determinaciones previamente, se determinaba el grado de fibrosis hepática mediante elastografía transitoria y se realizaba una ecografía de abdomen. En aquellos pacientes con confirmación de infección activa y fibrosis no avanzada se pautaba directamente el tratamiento con AADs. En caso de no disponer de algún dato se citaba al paciente en una segunda consulta. A todos los pacientes con fibrosis significativa (F3 en elastografía) o cirrosis (F4 en elastografía o datos clínico/analíticos/ecográficos de la misma) se les ofrecía ser revisados semestralmente con ecografía abdominal para cribado de CHC, una vez tratada y resuelta la infección VHC. En el siguiente diagrama se puede observar el procedimiento seguido en esta derivación (Figura 1).

Se realizó un estudio descriptivo de todos los pacientes derivados desde los centros de tratamiento de adicciones “La Luz” (Málaga-Capital) y “Palma Palmilla” (Málaga) a la Unidad de Hepatología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga durante el año 2019.



**Figura 1**

Circuito de derivación entre centros de adicción y unidad de Hepatología.

Se evaluaron variables demográficas (edad y sexo), clínicas (grado de fibrosis, Child-Pugh, presencia o no de CHC, tratamiento previo con Interferón (IFN)/Ribavirina, tratamiento concomitante y alcoholismo), analíticas (ALT, GGT, bilirrubina, albúmina, creatinina, filtrado glomerular, INR y plaquetas), virológicas (ARN-VHC, CV-VHC, genotipo, antígeno HBs, anticuerpo anti-VIH), de adherencia (a consultas y a tratamiento) y terapéuticas.

Este estudio se ha realizado de acuerdo a la legislación vigente y siguiendo principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 24 pacientes de los cuales 17 acudieron a la primera consulta. Las diferentes variables de la muestra quedan reflejadas en las Tablas 1 y 2.

La edad media fue 50,6 años (41-62) siendo 15 de ellos varones (88,2%). Diez pacientes (58,8%) se encontraban en tratamiento sustitutivo con Metadona en el momento de la visita y 2 (11,8%) en tratamiento con fármacos antipsicóticos.

Nueve pacientes (52,9%) reconocían consumo activo de alcohol, definido como un consumo de más de dos Unidades de Bebidas Estándar (UBE) en los varones y una UBE en las mujeres.

Los valores medios de ALT fueron 80,87 UI/mL (25-239), GGT 83,37 UI/mL (20- 429), la bilirrubina total 0,71 mg/dL (0,30-1,25), albúmina 3,82 g/dL (3-4,50), creatinina 0,75 mg/dL (0,57-1,02). El filtrado glomerular fue normal en todos los pacientes. Los valores medios de INR fueron 0,95 (0,77-1,10) y la cifra de plaquetas media fue de 202 103 /mm<sup>3</sup> (102-354).

**Tabla 1. Variables demográficas, clínicas, analíticas y virológicas.**

Variables	n (%), media (rango)
<b>Pacientes derivados</b>	24
<b>Pacientes vistos en primera consulta</b>	17 (70,8)
<b>Sexo Masculino</b>	15 (88,2)
<b>Edad media</b>	50,6 (41-62)
Elastografía (Kpa)	7,0 (1,2-14,5)
Fibrosis	
<b>F0-F1</b>	<b>7 (43,7)</b>
F2	5 (31,2)
F3-F4	4 (25)
Cirrosis	4 (23,5)
Child-Pugh	
A5	4 (100)*
Hepatocarcinoma	0†
Tratamiento anti-VHC previo (Interferón/Ribavirina)	2 (11,8)
Tratamiento con Metadona	10 (58,8)
Tratamiento con Antipsicóticos	2 (11,8)
Consumo activo de alcohol concomitante	9 (52,9)
ALT (UI/mL)	80,3 (25-239)
GGT (UI/mL)	83,3 (20-429)
Bilirrubina total (mg/dL)	0,7 (0,30-1,25)
Albúmina (g/dL)	3,8 (3-4,50)
Creatinina (mg/dL)	0,7 (0,57-1,02)
Filtrado glomerular (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	94,2 (83-95)
INR	0,9 (0,77-1,10)
Plaquetas (103/mm <sup>3</sup> )	202 (102-354)
<b>RNA VHC</b>	
<b>Positivo</b>	<b>12 (70,6)</b>
Negativo	5 (29,4)
Carga viral (UI/mL)	3631719,7 (546697-16914850)
Genotipo	
1A	2 (16,7)
1B	2 (16,7)
3	3 (25)
<b>4</b>	<b>4 (33,3)</b>
Indeterminado	1 (8,3)
HbSAg	0

[fn] \*Kpa: kilopascales. ALT: alaninaaminotransferasa. GGT: gammaglutamiltranspeptidasa. INR: international normalized ratio. RNA: ácido ribonucleico. HbSAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

Porcentajes calculados según disponibilidad de datos

\* La totalidad de los pacientes cirróticos se encontraban en ese estadio funcional.

† Un caso está en estudio para filiar LOE sobre hígado cirrótico.

De los 17 pacientes que acudieron a la primera consulta, 12 de ellos resultaron virémicos (70,6%) con una carga viral media de 3631719,7 UI/mL. Los genotipos detectados en estos fueron genotipo 1a en 2 pacientes (16,7%), genotipo 1b en 2 pacientes (16,7%), genotipo 3 en 3 pacientes (25%), genotipo 4 en 4 pacientes (33,3%) e indeterminado en un caso (8,3%). No hubo ningún caso de coinfección ni con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) ni con el virus de la hepatitis B en nuestra cohorte.

Dos de los pacientes (11,8%) habían tenido tratamiento previo con IFN/Ribavirina. El grado de fibrosis según la elastografía (con una media de 7kpa) fue F0-F1 en 7 casos (43,7%), F2 en 5 (31,2%) y F3-F4 en los 4 restantes (25%), no teniendo datos de uno de los pacientes. Los 4 pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) tenían un estadio funcional Child-Pugh A5. No se diagnosticó a ningún paciente de hepatocarcinoma en el estudio pretratamiento, estando uno de ellos en estudio de Lesión Ocupante de Espacio (LOE) sobre hígado cirrótico en el momento del estudio.

De los 24 pacientes enviados desde el Centro de Adicciones, 17 (70,8%) acudieron a la primera visita en Consultas Externas siendo 12 de ellos (70,6%) subsidiarios de tratamiento. Siete pacientes fueron tratados con glecaprevir/pibrentasvir y 3 con sofosbuvir/velpatasvir con una adherencia a los mismos del 80%. Siete de los

pacientes tratados alcanzaron RVS, uno está pendiente de confirmar la misma, otro paciente perdió el seguimiento y el último falleció por muerte violenta sin confirmarla. De los dos pacientes no tratados con viremia positiva, uno de ellos se encontraba pendiente de ecografía abdominal para despistaje de LOE por cirrosis en elastografía y el otro estaba estudiándose una LOE por sospecha de CHC, previo inicio de tratamiento. La adherencia posterior a las consultas de aquellos pacientes con indicación de tratamiento fue del 91,6%. El número medio de visitas a Consultas Externas hasta el tratamiento fue de 1,8 1-3. No se registraron efectos secundarios en ninguno de los pacientes tratados.

**Discusión**

Los UDVP suponen una población de alto riesgo para la infección por VHC y al mismo tiempo un vector muy importante de transmisión de la misma debido al uso compartido de material inyectable<sup>9</sup>. Por ello, este colectivo se ha consolidado como uno de los principales objetivos de microeliminación, junto con otras poblaciones de riesgo como los inmigrantes, reclusos en centros penitenciarios o los pacientes en hemodiálisis<sup>10-12</sup>.

En nuestra cohorte de pacientes se mantuvo la distribución demográfica que se ha observado en otros estudios en cuanto al sexo y la edad con un predominio del sexo masculino (hasta un 88%) y una edad media de 50,6 años<sup>13</sup>. De los 16 pacientes con elastografía de transición, la mayoría tenía una fibrosis leve y tan solo 4 de ellos (23,5%) presentaban valores compatibles con fibrosis avanzada o cirrosis, compensada en todos los casos. Esto contrasta con los datos publicados en un estudio alemán en el que se analizaron las características de los pacientes virémicos tratados concomitantemente a la toma de metadona; donde 132 de 248 pacientes (53%) en los que se realizó elastografía obtuvieron valores compatibles con F3-F4<sup>14</sup>.

De los 12 pacientes candidatos a tratamiento, 10 de ellos eran naive y solo dos pacientes (11,8%) habían recibido previamente terapias con IFN. Un porcentaje importante de terapia libre de interferón en comparación con los estudios georgianos y alemanes, en los cuales el tratamiento con IFN combinados con sofosbuvir y ribavirina fueron la norma; probablemente al tratarse de estudios más antiguos (2015 y 2016, respectivamente) donde aún no se disponía plenamente de AADs<sup>13,14</sup>.

En nuestra cohorte, los efectos secundarios no se potenciaron en pacientes con terapia concomitante con metadona. En el estudio de Christensen et al, donde la mayoría de las pautas terapéuticas incluían IFN, la tasa de efectos secundarios fue muy reseñable (3052 de 5508 pacientes) pero al comparar pacientes en tratamiento concomitante con y sin metadona, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas<sup>14</sup>.

En contraste a lo descrito en la literatura, es llamativo no haber detectado ninguna coinfección VHC-VHB en nuestra muestra, probablemente debido al pequeño tamaño muestral<sup>13,14</sup>.

En los pacientes virémicos subsidiarios de tratamiento, la opción escogida fue glecaprevir/pibrentasvir en 7 casos (3 comprimidos diarios durante 8 semanas) y sofosbuvir/velpatasvir

Tabla 2. Variables de adherencia terapéutica y de seguimiento.	
VARIABLES	N (%)
Total	N=24
Adherencia a consulta	
Asistencia a primera cita	17 (70,8)
No acuden a primera cita	7 (29,2)
Tratamiento	
Subsidiarios de tratamiento	12 (70,6)
No precisan tratamiento	5 (29,4)
Antivirales de acción directa	
Glecaprevir/pibrentasvir	7 (58,3)
Sofosbuvir/velpatasvir	3 (25)
No tratados (con viremia VHC+)	2 (16,6)
Adherencia al tratamiento	
Si	8 (80)
No	2 (20)*
Respuesta viral sostenida	7 (70) †
Adherencia a consulta	
Asistencia a segunda consulta	11 (91,6) ‡

[fn] \*Un paciente discontinuó el tratamiento al mes (desconocemos si se encuentra en RVS) y el otro paciente retiró el tratamiento de farmacia pero desconocemos su adherencia porque no volvió a consultas externas (fallecimiento).

†Un paciente ha retirado toda la medicación periódicamente pero aún no ha llegado a la cita de la semana 12 post-tratamiento, por lo que no podemos asegurar RVS

‡De un total de 12 pacientes que debían volver a una segunda visita, uno de ellos dejó el seguimiento.

en 3 casos (1 comprimido diario durante 12 semanas). Obtuvimos una adherencia del 80%, 8 pacientes adquirieron la medicación completa periódicamente de Farmacia (dispensación hospitalaria) y comprobamos la correcta adherencia al tratamiento en siete de ellos en la visita de la 12 semana post-tratamiento (un paciente no acudió por fallecimiento y no podemos garantizar una correcta adherencia ni RVS). Otro paciente retiró toda la medicación de Farmacia y se encontraba pendiente de la visita de 12 semanas post-tratamiento para comprobar RVS. El paciente restante sólo realizó un mes de tratamiento por decisión propia sin obtener respuesta al mismo, al cual se ha rescatado y se ha vuelto a prescribir de nuevo tratamiento antiviral con refuerzo de las medidas tanto hospitalarias como del centro de adicciones para asegurar la adherencia. La tasa de RVS de los pacientes en los que se inició tratamiento fue del 70%, quedando un paciente pendiente de comprobar la misma (aún no había alcanzado la semana 12 post-tratamiento).

Uno de los objetivos del este estudio piloto era ver como influía la simplificación en la derivación de estos pacientes con connotaciones sociales peculiares a consultas de Hepatología de forma directa. En nuestra experiencia hemos podido observar cómo un 70,8% de todos los pacientes derivados desde el CPD acudieron a la primera visita y de todos éstos la adherencia a consulta asciende en la segunda visita hasta aproximadamente un 92%. De aquí podemos destacar que una vez que se produce la entrevista clínica hepatólogo-UDVP y se explica la enfermedad, complicaciones y opciones terapéuticas, la adherencia asciende considerablemente. Por tanto, no debemos contentarnos con estos resultados, ya que se nos sigue escapando un porcentaje no despreciable de pacientes con infección VHC o con sospecha de la misma (hasta un 29,5%), que no acuden a esa primera visita.

En conclusión, esta estrategia de simplificación en la derivación CPD-Hepatología es una medida de microeliminación eficaz en la erradicación de la hepatitis C, disminuyendo de una media de 8-9 consultas a una media de 1,8 y obteniendo unas tasas de adherencia terapéuticas y de seguimiento adecuadas para el perfil de estos pacientes. Sin embargo, no debe olvidarse que todavía se sigue perdiendo un porcentaje no despreciable de pacientes en esa primera derivación, por lo que para optimizar aún más la estrategia se debería acudir a los centros de adicciones y facilitar el estudio pre-tratamiento en dicha localización, lo que posibilitaría captar a los pacientes en la primera entrevista hepatólogo-UDVP y garantizar un correcto tratamiento en esta población.

## Bibliografía

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161–176.
2. European Union HCV Collaborators. 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 325–336.

3. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48: 418–431.
4. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014; 21 Suppl 1:34–59.
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el sistema nacional de salud. Madrid, 21 de mayo de 2015.
6. Crespo J, Albillos A, Buti M, et al. Elimination of hepatitis C. Positioning document of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Rev Esp Enferm Dig.* 2019; 111 (11): 862-873.
7. Microelimination could be a big deal for HCV and HIV services. *Lancet HIV.* 2018. 5 (11):e65.
8. Rush U, Robbins S, Razavi H, et al. Microelimination of chronic hepatitis C in Switzerland: modelling the Swiss Hepatitis Strategy. Goals in eastern, western and northern regions. 2019; 149: w14694.
9. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. HCV Cure and Reinfection among people with HIV/HCV coinfection and people who inject drugs. 2017; 14 (3): 110-121.
10. Kronfli N, Dussault C, Klein MB, et al. The hepatitis C virus cascade of care in a Quebec provincial prison: a retrospective cohort study. *CMAJ Open.* 2019; 7 (4): E674-E679.
11. Moradi G, Gouya MM, Azimiman Zavareh F et al. Prevalence and risk factors for HBV and HCV in prisoners in Iran: a national bio-behavioural surveillance survey in 2015. *Trop Med Int Health.* 2018; 3(6):641-649.
12. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, et al. The micro-elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis.* 2018; 38 (3): 181-192.
13. Butsashvili M. Hepatitis C Elimination Program in Georgia. Available at: [https://www.eiseverywhere.com/file\\_uploads/6bec0fda57a3fa45db503d570d21a18d\\_1515FriMaiaButsashvili.pdf](https://www.eiseverywhere.com/file_uploads/6bec0fda57a3fa45db503d570d21a18d_1515FriMaiaButsashvili.pdf). Accessed April 26, 2018).
14. Christensen S, Buggisch P, Mauss S, et al. Direct-acting antiviral treatment of chronic HCV-infected patients on opioid substitution therapy: still a concern in clinical practice? *Addiction* 2018; 113(05):868–882