

El tratamiento con sustitutivos opiáceos y el consumo ocasional de drogas no comprometen la eficacia del tratamiento de la Hepatitis C con pautas libres de interferón en coinfectados por VIH y VHC

Marta Navarro¹, Montse Sala¹, Sheila López-Góngora², Bernat Font¹, Oriol Gasch¹, Luis Falgueras¹, Nuria Rudi³, Olga Chapinal⁴, Manuel Cervantes¹

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas. ²Servicio de Medicina Interna. ³Servicio de Farmacia. ⁴Centro de Atención y Seguimiento (CAS) de Drogodependencias. Parc Taulí Hospital Universitari. Universitat Autònoma Barcelona (UAB). Sabadell. Barcelona.

Resumen

Fundamento: El tratamiento de la hepatitis crónica por VHC con terapias libres de interferón tiene una eficacia (RVS) superior al 90%. Los resultados son similares en los coinfectados por VIH y VHC, pero hay pocos datos sobre la influencia del uso de drogas o terapias sustitutivas en la respuesta al tratamiento.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes coinfectados tratados entre octubre de 2014 y diciembre de 2016. Se analizó por intención de tratamiento (ITT) la RVS a las 12 semanas post-tratamiento (RVS-12). Se consideró fracaso el abandono, no completar el seguimiento o la presencia de RNA detectable, ya fuera por recidiva o reinfección. Analizamos las variables asociadas a la RVS y si había diferencias según consumo de drogas en el pasado, en los 6 meses previos o durante el tratamiento. Para la asociación estadística se utilizó el test exacto de Fisher y la Chi cuadrado.

Resultados: Se trataron 182 pacientes y hubo 1 abandono y 2 reinfecciones. El 32,4% estaba en programa con agonistas opiáceos. En 62 (34,1%) se detectaron drogas ilegales durante el tratamiento o en los 6 meses previos. La RVS-12 global por ITT fue del 94,5% (96,1% si se excluyen las reinfecciones) sin diferencias significativas por consumo de drogas ilegales o por tratamiento con agonistas opiáceos. En el año posterior al tratamiento hubo una tercera reinfección por otro genotipo.

Conclusiones: El tratamiento sustitutivo de opiáceos y el uso ocasional de drogas en los 6 meses previos o durante el tratamiento no limita la eficacia. Por consiguiente, esta causa no justifica retrasar o posponer el tratamiento.

Palabras clave:

Hepatitis C. Coinfección.
Metadona. Usuario de Drogas.
Eficacia del tratamiento.

Opioid substitution therapy and occasional drug abuse don't affect the success rate of HCV therapy with Interferon-free regimens in coinfecting patients

Summary

Rationale: New therapies for Hepatitis C with Interferon-free regimens raise sustained viral response (SVR) rates superior to 90%. Similar results are published in HCV monoinfected or HIV-HCV coinfecting patients, both in clinical trials and real life, but few data exists about the influence of drug abuse or substitution therapies in the SVR.

Methods: Descriptive and retrospective study in coinfecting patients treated with direct antivirals between October 2014 and December 2016 in a single center. The main objective was RVS at 12 weeks. We analyzed treatment completion, use of drugs in the past, in the previous 6 months or during treatment. For statistical analysis we used Fisher exact test and Chi square.

Results: 182 patients were included with 1 interruption for unknown reasons, no one interrupted therapy due to adverse events. 32.4% of patients were in Opioid Substitution Programs, 34.1% used drugs while on treatment or 6 months before. Global SVR was 94.5% by ITT analysis (96.1% excluding reinfections) without significant differences.

Conclusions: Efficacy of anti HCV therapy with direct antivirals is not impaired by opioid substitution therapy or occasional drug abuse during HCV therapy or in the previous 6 months.

Key words:

Hepatitis C. Coinfection.
Methadone. Drug Users.
Treatment Outcome.

Correspondencia: Manuel Cervantes García
E-mail: mcervantes@tauli.cat

Introducción

El tratamiento de la hepatitis por VHC con pautas libres de Interferón consigue tasas de curación superiores al 90%. En los pacientes coinfectados por VIH y VHC (VIH/VHC) se han obtenido resultados similares, tanto en ensayos clínicos como en vida real. Las Guías de tratamiento de la Hepatitis C aconsejan no excluir a pacientes por consumo de alcohol y/o drogas^{1,2}. Algunas de estas Guías incluso recomiendan abandonar el cribado previo de estas sustancias para no limitar el acceso al tratamiento sin suficiente evidencia. Sin embargo, realmente hay pocos datos sobre la influencia del uso de drogas o de las terapias sustitutivas con opiáceos (TSO) en la respuesta al tratamiento^{3,4}, ya que sólo disponemos de un único ensayo clínico de los nuevos antivirales directos que haya analizado la respuesta en un subgrupo de pacientes con TSO⁵. También son escasos los datos sobre el uso concomitante de ambos grupos de fármacos (agonistas opiáceos y antivirales de acción directa anti VHC) en práctica clínica y hay todavía menos evidencias sobre la eficacia del tratamiento en consumidores activos de drogas en vida real. Por ello, el objetivo de este trabajo es analizar en los pacientes que han sido tratados de hepatitis C en un hospital de Barcelona si había diferencias en la respuesta al tratamiento (presencia de RNA-VHC detectable) según uso de TSO o consumo ocasional de drogas ilegales.

Material y método

Análisis descriptivo y retrospectivo de los pacientes coinfectados por VIH/VHC que fueron tratados en el Hospital Universitario Parc Taulí de Sabadell (Barcelona) entre octubre de 2014 y diciembre de 2016. Se analizó la eficacia del tratamiento mediante la determinación de RNA-VHC. Se consideró "respuesta viral sostenida" (RVS) la persistencia de RNA de forma indetectable 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento (RVS-12). Se consideró fracaso el abandono, no completar el seguimiento o la presencia de RNA detectable, ya fuera por recidiva o por reinfección. Se realizó: a) un análisis por intención de tratar (ITT), es decir que incluía a todos los pacientes del estudio que cumplían con los criterios de inclusión; y b) un análisis por intención de tratar modificado (ITTm) en el que se excluyeron los pacientes en que se produjo reinfección.

Las variables del estudio se obtuvieron de la historia clínica informatizada. Se analizaron las variables: edad, sexo, tipo de genotipo, tratamiento previo (sí Vs. no), grado de fibrosis, combinación antiviral utilizada, uso de ribavirina (sí Vs. no) y tiempo (en meses) de duración del tratamiento.

Se comprobó cuantos estaban en tratamiento con sustitutivos opiáceos (TSO) y en cuanto al uso de drogas, se recogió el tipo de droga, la vía de consumo, la historia toxicológica y el consumo (sí Vs. no) en los 6 meses previos al inicio del tratamiento o durante la duración de éste. No se incluyó el consumo de alcohol y no se consideraron como consumidores los que utilizaron fármacos que actúan sobre el sistema nervioso prescritos con receta. También se recogió si el paciente vivía en centro de rehabilitación o acogida.

Para la descripción de variables continuas se ha utilizado la media, la desviación estándar, el mínimo, la mediana, el máximo y el número de casos válidos. Para la descripción de variables categóricas, se han utilizado el número y porcentaje de pacientes por categoría de respuesta. Para valorar la significación estadística utilizamos el test exacto de Fisher y la prueba de Chi cuadrado mediante el paquete estadístico SPSS versión 23.0. En todas las pruebas estadísticas realizadas con las variables de resultado se ha utilizado un nivel de significación estadística (p) de 0,05.

La investigación se ha llevado a cabo de acuerdo a las recomendaciones éticas internacionales, las normas de Buena Práctica Clínica, el RD 711/2002, así como la legislación vigente en España. (Circular 15/2002). El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ha ajustado a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Resultados

Se trataron 182 pacientes, 146 (80,2%) hombres y 36 (19,8%) mujeres, con una edad media de 50,2 años (DS \pm 6 años). El 34,1% (n=62) había recibido anteriormente tratamiento con interferón pegilado más ribavirina. Sólo 7 (3,8%) no estaban en tratamiento con fármacos antirretrovirales.

La mayoría (67%) eran genotipo 1 y más de dos tercios de éstos correspondían a genotipo 1a. Presentaban genotipo 3 el 20% de los casos. Se observó enfermedad hepática avanzada (fibrosis \geq grado 3) en el 56% de los casos (36% con fibrosis 4 y 20% con fibrosis 3). El 33% presentaba fibrosis 2 y sólo el 11% fibrosis de grado 0 o 1.

En cuanto al consumo de drogas, en 62 (34,1%) se detectaron drogas ilegales durante el tratamiento o en los 6 meses previos al inicio de éste (Figura 1). Las drogas más detectadas fueron cocaína y cannabis. En tres (1,6%) se detectó consumo de heroína y cuatro (2,2%) manifestaron haber participado en reuniones de sexo con drogas (*chemsex*). Había 59 casos (32,4%) tratados con TSO y 23 (13%) pacientes vivían en centros de rehabilitación, reinserción o acogida.

Figura 1. Distribución de los pacientes tratados, según consumo de drogas antes o durante el tratamiento.

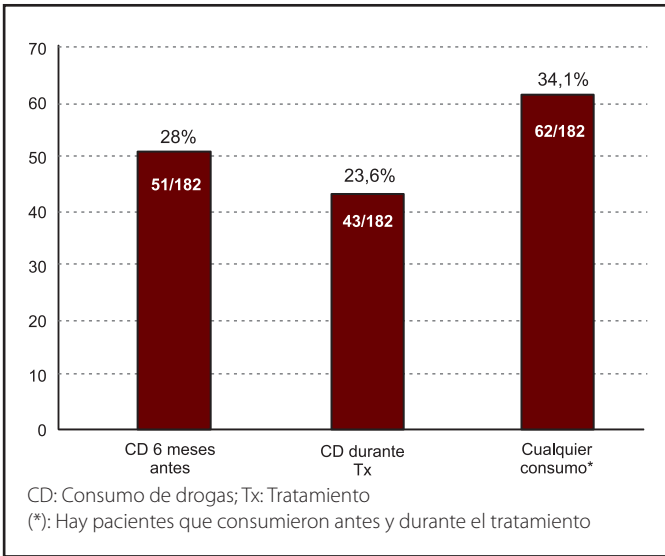


Figura 3. Respuesta viral sostenida observada según consumo de drogas o TSO. Análisis por intención de tratar y por intención de tratar modificado.

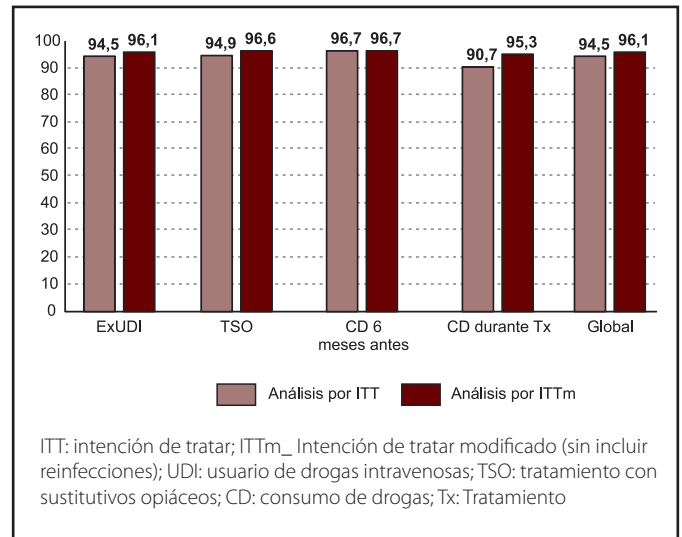
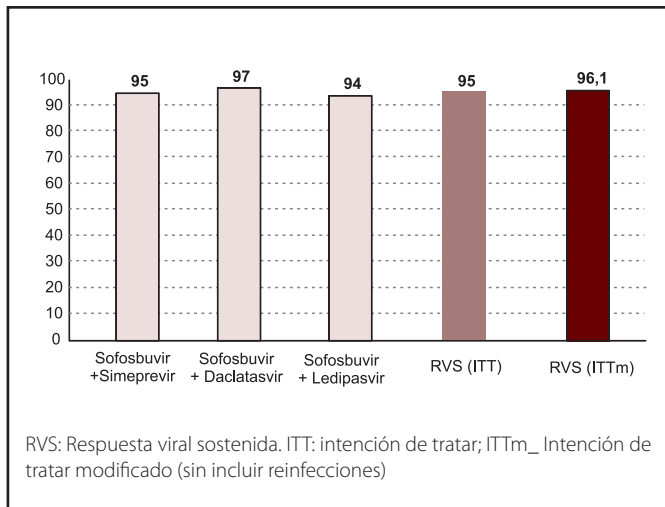


Figura 2. Distribución de la RVS en los pacientes tratados, por combinación utilizada y globalmente por análisis de ITT y por análisis de ITT modificado.



Un paciente interrumpió el tratamiento a las 8 semanas, pero obtuvo RVS. Hubo también un abandono y una pérdida de seguimiento (paciente que completó el tratamiento, pero se trasladó fuera del país no pudiendo comprobarse si había obtenido RVS). Además, se produjeron 3 reinfecciones.

Globalmente, la RVS-12 por ITT fue del 94,5% y del 96,1% por ITTm (Figura 2). No hubo diferencias significativas en la RVS-12 según edad, sexo, tratamiento previo, tipo de genotipo o grado de fibrosis. Tampoco hubo diferencias en RVS-12 según consumo de drogas antes o durante el tratamiento o según TSO (Figura 3), pero sí se observó menor RVS (82,6% por ITT; $p=0,02$) en los que vivían en centros de rehabilitación, inserción o acogida (Tabla 1).

Tabla 1. Variables asociadas a la RVS según análisis por intención de tratar o intención de tratar modificado

Variable	"n"	% RVS (ITT)	Valor "p"	% RVS (ITTm)	Valor "p"
Ex-UDI	164	93,9	0,60	96,1	0,80
CD 6 meses antes	51	96,7	0,98	96,7	0,76
CD durante Tx anti VHC	43	90,7	0,67	95,3	0,75
Tx con TSO	59	94,9	0,96	96,6	0,76
En residencia*	23	82,6	0,02	86,9	0,06
Total	182	94,5		96,1	

ITT: análisis por intención de tratar; ITTm: análisis por intención de tratar modificado (sin incluir reinfecciones); UDI: usuario de drogas intravenosas; CD: Consumo de drogas; Tx: Tratamiento; TSO: terapia sustitutiva con opiáceos.

*Centro de deshabituación, acogida o inserción.

Discusión

El consumo de alcohol y/o de drogas ilegales se ha considerado un factor de mal cumplimiento del tratamiento y de mal control general de múltiples enfermedades. Sin embargo, en los pacientes con infección por VIH el consumo simultáneo de drogas ha sido un problema que no ha contraindicado la prescripción de tratamiento antirretroviral y que ha sido manejado cotidianamente por los clínicos. De hecho, no ha sido infrecuente el consumo de opiáceos, de cocaína o de otros estimulantes en infectados por VIH que tomaban razonablemente bien el tratamiento antirretroviral y se mantenían con viremia indetectable. En cuanto al tratamiento farmacológico de la hepatitis C, éste ha estado basado durante casi dos décadas en el uso de ribavirina e Interferón pegilado, sustancia esta última que se asociaba con frecuencia a la aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos. Por ese motivo, el tratamiento fue restringido en pacientes con enfermedad psiquiátrica previa y en pacientes con abuso de sustancias. Esta limitación parecía lógica cuando el problema mental era un trastorno depresivo⁶⁻⁹, pero fue mucho más controvertida cuando el problema mental eran otros trastornos psiquiátricos o el abuso de sustancias, ya que había evidencias de que el tratamiento era seguro y eficaz si se realizaba con un enfoque multidisciplinar^{10,11} y también había evidencias de que existía similar eficacia que en población general si se efectuaba en pacientes con TSO⁴. Por otro lado, los TSO no sólo han demostrado beneficios en el tratamiento de las hepatitis virales en consumidores de drogas, sino que han demostrado también importantes beneficios para reducir la morbimortalidad en otras infecciones frecuentes en este colectivo¹². En el tratamiento de la tuberculosis, por ejemplo, los TSO han permitido un mayor acercamiento al sistema sanitario de pacientes difíciles¹³ e incluso han permitido integrar en los propios programas de mantenimiento las terapias directamente observadas para garantizar el cumplimiento del tratamiento antituberculoso¹⁴.

Con la llegada de los antivirales de acción directa y la retirada del interferón de las pautas de primera línea, los aspectos psiquiátricos de los pacientes con hepatitis C han dejado de ser una limitación para el tratamiento. No obstante, el consumo de alcohol, el de opiáceos o el de otras drogas ilegales ha sido citado como un aspecto relevante que podía comprometer la eficacia del tratamiento, aunque ninguna Guía de expertos ha justificado retrasar o impedir el tratamiento salvo en aquellos casos con una patología de base que condicionara una esperanza de vida inferior a un año^{1,2}. En nuestro estudio, los pacientes que consumían ocasionalmente drogas o fármacos no prescritos

obtenidos en el mercado ilegal presentaron por análisis ITTm una tasa de RVS-12 prácticamente igual (95,3% vs. 96,1%) a la media del global de los tratados. Resultados similares se observaron en los que se comprobaron consumos antes de iniciar el tratamiento, en los exconsumidores por vía endovenosa y en los pacientes con TSO (96,7%, 96,1% y 96,6%, respectivamente). Sí debe resaltarse que hubo diferencias significativas en la tasa de RVS-12 en los 23 pacientes que residían en dispositivos de deshabitación, inserción o acogida (82,6% vs. 96,1% por ITT; $p=0,02$). No podemos asegurar con certeza a que se debe esta diferencia, pero quizás el hecho de estar residiendo en estos dispositivos refleje situaciones vitales no similares entre ambos grupos poblacionales.

Debe destacarse también que a pesar del poco tiempo de seguimiento se observaron 3 reinfecciones. Los consumidores de drogas, los internados en prisión y los hombres que tienen sexo con hombres y están coinfectados por el VIH, han sido considerados grupos especialmente prevalentes en cuanto a la reinfección post-RVS¹⁵. Debe recordarse que para evitar reinfecciones en consumidores de drogas debe prolongarse el control postratamiento y, si persisten prácticas de riesgo, comprobar el RNA-VHC con periodicidad anual. En estos casos, además, es prioritario plantear estrategias para reducir o eliminar el consumo y minimizar en lo posible las prácticas de riesgo de esta u otras infecciones por lo que resulta prioritario derivarlos a unidades de control y tratamiento de drogodependencias.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primera, al ser un estudio retrospectivo las variables analizadas han sido únicamente las disponibles y no las que hubieran podido seleccionarse de haber sido un diseño prospectivo. Segunda, la información en cuanto al consumo de drogas fue la proporcionada por los pacientes, excepto en los casos con TSO en que se obtuvo de los controles de drogas de abuso en orina realizados en el centro de drogodependencias. Esto ha podido subestimar el valor cuantitativo de la variable, pero no invalida sino que refuerza la conclusión del estudio, que es que el consumo ocasional de drogas no se asoció a menor RVS. Y tercera, el estudio se ha realizado en un único hospital, lo que siempre puede afectar a la generalización de las conclusiones.

En definitiva, este estudio ha observado en práctica clínica que el tratamiento con sustitutivos opiáceos o el uso ocasional de drogas en los 6 meses previos o durante el tratamiento de la hepatitis C crónica con pautas libres de interferón no afectaba significativamente a la eficacia del tratamiento. Por consiguiente, esta no puede ser causa que justifique la decisión de retrasarlo o posponerlo en un colectivo que por otra parte es clave en la transmisión de la infección.

Agradecimientos

Queremos agradecer a Adoración Torres, Luisa Fernández, Tulia P Torres y Divina Grau, personal de Enfermería de Hospital de Día de Infecciones, su dedicación para hacer fácil lo difícil, especialmente mejorar la adherencia al tratamiento y a los controles.

Asimismo queremos reconocer la colaboración del Dr. Andrés Marco que con sus trabajos y consejos nos ha animado a abordar el tratamiento integral de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponible en: <http://hcvguidelines.org/full-report/when-and-whom-initiate-hcv-therapy>.
2. GeSIDA-GEHEP. Manejo de las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Guía de práctica clínica de GeSIDA. 2015;59.
3. Hellard M, Rolls D, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. *Hepatology*. 2014;60:1801-70.
4. Aspinall E, Corson S, Doyle J, Grebely J, Hutchinson S, Dore G, et al. Treatment of Hepatitis C Virus Infection Among People Who Are Actively Injecting Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *CID* 2013;57:s80-89.
5. Dore G, Altice F, Litwin A, Dalgard O, Gane E, 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(9):625-34.
6. Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR, Pedersen C, Norkrans G, Langeland N, et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52:430-5.
7. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:41-8.
8. Schafer A, Wittchen HU, Seufert J, Kraus MR. Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C – a critical review. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007;16:186-201.
9. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, et al. Evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon α -2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection: results from Kyushu University Liver Disease Study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1233-40.
10. Spennati A, Pariante CM. Withdrawing interferon- α from psychiatric patients: clinical care or unjustifiable stigma? *Psychol Med*. 2013;43:1127-32.
11. Schaeffer M, Sarkar R, Díez-Quevedo C. Management of mental health problems prior to and during treatment of hepatitis C virus infection in patients with drug addiction. *Clin Infect Dis*. 2013;57(suppl):S111-7.
12. Tratamiento de mantenimiento con metadona. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/udi/substanceabuse/methadone.pdf>.
13. Snyder D, Paz E, Mohle-Boetani, Fallstad R, Black R, Chin D. Tuberculosis prevention in Methadone maintenance clinics. Effectiveness and Cost-effectiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):178-85.
14. Marco A, Caylà JA, Serra M, Pedro R, Sanrama C, Guerrero R, et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy programme for prisoners before and after release. Study Group of Adherence to Tuberculosis Treatment of Prisoners. *Eur Respir J*. 1998;12:967-71.
15. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V 3rd, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016;65(1 suppl):S33-45.