

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

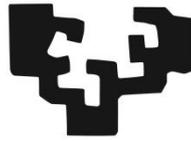
**Departamento de Medicina  
Facultad de Medicina y Enfermería**

**Estudio de prevalencia y desarrollo de  
nueva estrategia de enlace para la  
microeliminación de la hepatitis c en  
usuarios de drogas inyectables en  
programa de terapia sustitutiva con  
opioides en Guipúzcoa**

**Tesis presentada por  
YLENIA PÉREZ CASTAÑO**

**Donostia – San Sebastián**

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

# **Estudio de prevalencia y desarrollo de nueva estrategia de enlace para la microeliminación de la hepatitis c en usuarios de drogas inyectables en programa de terapia sustitutiva con opioides en Guipúzcoa**

**Tesis presentada por**

***Ylenia Pérez Castaño***

**Para la obtención del título de doctora en**

***Medicina y Cirugía por la***

***Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea***

**Tesis dirigida por**

***Dr. Juan Arenas Ruiz-Tapiador***

***Dr. Luis Bujanda Fernández de Piérola***

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAD = Antivirales de Acción Directa

AcHBc = Anticuerpo frente la proteína core de la hepatitis B

AcHBs = Anticuerpo de superficie de la hepatitis B

AE = Aclaramiento espontaneo

AFP = Alfafetoproteína

AgHBs = Antígeno de superficie de la hepatitis B

ALT = Alanina Aminotransferasa

Anti-VHC = Anticuerpos frente al Virus de La Hepatitis C

Anti-VIH = Anticuerpos frente al VIH

AST = Aspartato Aminotransferasa

AUROC = *Area Under the Receiver Operatin Characteristic*/ Área bajo la Curva ROC

BDI = *Beck Depression Inventory*/ Inventario de Depresión de Beck

BIS-11 = *Barratt Impulsiveness Scale* / Escala de Impulsividad de Barrat

CH = Cirrosis Hepática

CHC = Carcinoma Hepatocelular

CNP = Consulta no presencial

CSM = Centro de Salud Mental

CV = Carga Viral

CVRS = Calidad de Vida Relacionada con la Salud

DM = Diabetes Mellitus

E = Especificidad

EA = Efecto adverso

ELISA = *Enzyme-Linked Inmuno Sorbent Assay*/ Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas

ERC = Enfermedad Renal Crónica

FG = Filtrado Glomerular

FR = Factor de Riesgo

GGT= Gamma Glutamil Transpeptidasa

HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale/ Escala de ansiedad de Hamilton.

HD = Hemodiálisis

HTP = Hipertensión portal

HUD = Hospital Universitario Donostia

HZ = Hazard Ratio

IFN = Interferon

IFN $\alpha$  = Interferón alfa-2b recombinante

IMC = Índice de Masa Corporal

INR = *International Normalized Ratio* / Índice internacional normalizado

kPa = Kilopascal

LOE = Lesión Ocupante de Espacio

M = Media

MAP = Médico de Atención Primaria

OMS = Organización Mundial de la Salud

PegIFN: interferón pegilado alfa-2b

PEP = Profilaxis Post-exposición

PMM = Programa de Mantenimiento con Metadona

PNSD = Plan Nacional Sobre Drogas

POI = Programa de Objetivos Intermedios

RBV = Ribavirina

RM = Resonancia Magnética

RR = Riesgo Relativo

RVS = Respuesta Viral Sostenida

S = Sensibilidad

SD = *Standard Deviation* /Desviación estándar

SEIT = Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías

TAR = Terapia Antiretroviral

TBC = Tuberculosis

TDO = Terapia directamente observada.

TME = Tasa de Mortalidad Estandarizada

TMM = Terapia de Mantenimiento con Metadona

TP = Tiempo de Protombina

TPF = Tasa de Progresión de la Fibrosis

TSO = Tratamiento Sustitutivo con Opiáceos

TTPA = Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado

UDI = Usuario de Drogas Inyectables

VHB = Virus de la Hepatitis B

VHC = Virus de la Hepatitis C

VIH = Virus de la Inmunodeficiencia Humana

# ÍNDICE

1.RESUMEN .....	0
2.INTRODUCCIÓN.....	2
Características del Virus de la Hepatitis C.....	2
Características virológicas .....	2
Vías de trasmisión y grupos de riesgo.....	2
Epidemiología.....	4
Prevalencia global de la Hepatitis C .....	4
Incidencia global de la Hepatitis C .....	5
Volumen asistencial en País Vasco.....	6
Epidemiología de la Hepatitis C en UDI.....	6
Historia natural.....	7
Factores asociados a la progresión de la enfermedad.....	8
Manifestaciones clínicas .....	10
Manifestaciones extrahepáticas .....	10
Manifestaciones neuro-psiquiátricas.....	11
Diagnóstico.....	13
Confirmación de la infección.....	13
Pruebas complementarias.....	14
Valoración de la fibrosis .....	14
Tratamiento.....	17
Evolución histórica del tratamiento de la Hepatitis C.....	17
Plan de actuación terapéutica de la Hepatitis C en el País Vasco (Osakidetza).....	19
Microeliminación como concepto.....	19
Población UDI.....	20
Contextualización de la población UDI en la Comunidad Vasca .....	20
Tratamiento sustitutivo con opiáceos (TSO).....	21
Programa de Objetivos Intermedios (POI) BITARTE.....	22
Comorbilidades en población UDI.....	23
Historia natural del VHC y mortalidad en UDI.....	25
Tratamiento en UDI.....	25

Barreras para el acceso a la cascada de cuidados sanitarios .....	26
Estrategias para la microeliminación de la hepatitis C en UDI .....	27
3.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	28
4.HIPÓTESIS.....	30
5.OBJETIVOS.....	32
Objetivo principal:.....	32
Objetivos secundarios: .....	32
6.MÉTODOLOGÍA.....	34
Población a estudio .....	34
Criterios de inclusión.....	34
Criterios de exclusión .....	34
Diseño.....	34
Diseño estadístico y ámbito del estudio .....	34
Etapas del estudio .....	35
Resumen gráfico de la estrategia de enlace .....	38
Variables estudiadas .....	39
Registro de datos .....	41
Aspectos éticos y confidencialidad .....	41
Análisis estadístico .....	42
7.RESULTADOS .....	44
Características generales de la población a estudio .....	45
Características demográficas .....	45
Situación virológica y prevalencia de infección activa .....	45
Seguimiento y acceso previo a tratamientos.....	46
Comorbilidad psiquiátrica .....	47
Tratamientos realizados durante el estudio .....	47
Características clínicas de los pacientes con infección activa que han recibido tratamiento 48	
Distribución por genotipos.....	48
Situación enfermedad hepática: .....	49
Presencia de otros factores de riesgo para desarrollo de enfermedad hepática .....	51
Relación de la existencia de otros factores de riesgo con el grado de fibrosis.....	52
Consumo activo de tóxicos.....	53
Tratamientos concomitantes .....	54

Alteraciones psicopatológicas medidas a través de test psicométricos antes y después del tratamiento .....	54
Tratamiento de la hepatitis C.....	61
Pautas de tratamiento.....	61
Efectos adversos.....	61
Tasa de curación.....	62
Reinfecciones .....	63
8.DISCUSIÓN.....	64
Epidemiología y situación de enfermedad hepática .....	64
Características de la población y barreras de acceso a la salud.....	65
Desarrollo de la nueva estrategia de enlace .....	68
Efectividad del proyecto.....	69
Evolución de las alteraciones psicopatológicas .....	70
Limitaciones .....	72
9.CONCLUSIONES .....	74
10.BIBLIOGRAFÍA.....	76
11.ANEXOS .....	96
Anexo I: Plan de actuación terapéutica de la Hepatitis C Crónica (HCC) en Osakidetza para pacientes mono infectados y coinfectados. Enero del 2016. ....	96
Anexo II: Plan de actuación terapéutica de la Hepatitis C Crónica (HCC) en Osakidetza para pacientes mono infectados y coinfectados. Noviembre de 2017.....	102
Anexo III: Plan de actuación terapéutica de la Hepatitis C Crónica (HCC) en Osakidetza para pacientes mono infectados y coinfectados. Febrero del 2020. ....	104
Anexo IV: Organigrama funcional del centro de atención a las adicciones Bitarte .....	105
Anexo V: Escala de Depresión de Beck (BDI I).....	125
Anexo VI: Escala de Depresión de Beck (BDI II).....	126
Anexo VII: Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11) .....	130
Anexo VIII: Escala de ansiedad de Hamilton .....	132
Anexo IX: Escala de autoestima de Rosenberg .....	139
Anexo X: Cuestionario de salud SF-36.....	140
Anexo XI: Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Euskadi (CEIm-E).....	143

## ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICAS

### FIGURAS:

Figura.1: Volumen asistencial y coste del VHC .....	6
Figura 2: <i>Historia Natural de la infección por hepatitis C</i> .....	7
Figura.3: Mecanismo de acción de los AAD .....	19
Figura 4: Cobertura Bitarte .....	23
Figura 5: Estrategia de enlace .....	38
Figura 6: Algoritmo pacientes incluidos.....	44
Figura 7: Algoritmo situación serológica de la población .....	46

### TABLAS

Tabla 1: Manifestaciones extrahepáticas.....	11
Tabla 2: Escala Metavir .....	15
Tabla 3: Valores de corte de fibrosis hepática .....	16
Tabla.4: Scores para la valoración de fibrosis .....	17
Tabla 5: Variables en UDI con anti-VHC .....	39
Tabla 6: Variables en UDI con infección activa tratados.....	40
Tabla 7: Variables psicométricas.....	41
Tabla 8: Motivos de exclusión.....	44
Tabla 9: Causas de pérdida de seguimiento.....	46
Tabla 10: Trastornos mentales.....	47
Tabla 11: Parámetros analíticos.....	50
Tabla 12: Parámetros ecográficos.....	50
Tabla 13: Asociación alcohol-fibrosis .....	52
Tabla 14: Asociación VHB-fibrosis .....	53
Tabla 15: Asociación IMC-fibrosis 1 .....	53
Tabla 16: Tóxicos en orina.....	53
Tabla 17: BIS-11 pretratamiento.....	56
Tabla 18: BIS-11 pre y postratamiento 1.....	57
Tabla 19: HARS pretratamiento 1 .....	58
Tabla 20: HARS pre y postratamiento 1 .....	58

Tabla 21: Rosenberg pre y postratamiento 1.....	59
Tabla 21: SF-36 pretratamiento .....	60
Tabla 22: SF-36 pre y postratamiento .....	61
Tabla 23: Pautas de tratamiento.....	61
Tabla 24: Efectos adversos .....	62

## GRÁFICAS

Gráfica 1: Distribución por edad .....	45
Gráfica 2: Genotipos.....	48
Gráfica 3: Grado de fibrosis.....	49
Gráfica 4: IMC.....	52
Gráfica 5: Grados de depresión pre-tratamiento.....	55
Gráfica 6: Distribución escala BIS-11.....	56
Gráfica 7: Distribución escala HARS .....	57
Gráfica 8: Distribución Rosenberg.....	59
Gráfica 9: Distribución SF-36.....	60

## 1.RESUMEN

Los usuarios de drogas inyectables (UDI) pertenecen a un colectivo con alta prevalencia de infección por virus de la hepatitis C (VHC) y con grandes dificultades para el acceso a tratamientos y recursos sociosanitarios clásicos, lo que los convierte en una población vulnerable. La microeliminación de la hepatitis C en grupos de alto riesgo es prioritario para cumplir los objetivos de erradicación de la hepatitis C marcados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los programas de terapia sustitutiva con opioides realizan un seguimiento regular de estas personas, pudiendo resultar una buena herramienta para facilitar el tratamiento y atención clínica de estos pacientes.

Nuestros objetivos principales con este proyecto fueron, estudiar la prevalencia y caracterizar a la población UDI guipuzcoana bajo terapia sustitutiva con opioides (TSO) en el centro de adicciones Bitarte y desarrollar un nuevo circuito de atención en base a las características de este colectivo para asegurar una correcta cobertura terapéutica y conseguir la microeliminación en nuestra población.

Incluimos a todos los usuarios de metadona con anticuerpos positivos frente al VHC. Analizamos la prevalencia y las características de la población, y pusimos en marcha un nuevo circuito de atención, simplificando todos los pasos diagnóstico-terapéuticos “bajo un mismo techo”, donde fue primordial la figura del psiquiatra. A través de este circuito, el hepatólogo se desplazaba al centro con la elastografía y, tras la valoración, solicitaba el tratamiento que posteriormente sería dispensado en el centro de adicciones supervisado por el psiquiatra y personal de enfermería. Además, se realizó una valoración psicopatológica completa, para conocer la prevalencia de patología dual y valorar posteriormente el impacto del tratamiento antiviral en la evolución de ésta.

Se consiguió una participación mayor del 95% y se incluyeron 333 pacientes. Se estimó una seroprevalencia de anti-VHC del 73% y una prevalencia de infección vírica activa, en mono infección del 61%. Se realizó tratamiento al 86% de los UDI con infección activa, con una tasa de respuesta del 96%.

## 2.INTRODUCCIÓN

### Características del Virus de la Hepatitis C

#### Características virológicas

El Virus de la Hepatitis C (VHC) es un virus perteneciente a la familia *Flaviviridae* y género *Hepacivirus*, denominado inicialmente como “hepatitis no-A no-B”, y clonado por primera vez en 1989, cuando se le otorgó el nombre de VHC (1).

Es un virus con genoma RNA de cadena positiva, envuelto en una cápside compuesta de proteínas *core*, formando la nucleocápside. Ésta a su vez se encuentra cubierta por las denominadas proteínas de envoltura, las glicoproteínas E1 y E2. El RNA está compuesto por aproximadamente 9500 nucleótidos y codifica una poliproteína de unos 3000 aminoácidos, que a través de las diferentes proteasas produce distintas proteínas: 3 proteínas estructurales (E1, E2 y core), la proteína p7 y 6 proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) (2).

Una de las características más determinantes de este virus es su gran heterogenicidad, debido a la alta tasa de mutaciones de su genoma, y la incapacidad de su polimerasa para corregir dichos errores. Esto conlleva una alta diversidad del virus. Se han identificado 7 genotipos diferentes, nombrados del 1 al 7, que difieren entre sí en al menos un 30% de los nucleótidos. Éstos, a su vez, han sido clasificados en subtipos, según las diferencias en su genoma (3) (4).

#### Vías de transmisión y grupos de riesgo

##### *Trasmisión parenteral*

La principal vía de transmisión del VHC es la vía parenteral, siendo la mayoría de los individuos infectados usuarios de drogas inyectables (UDI) o receptores de transfusiones sanguíneas antes o durante los primeros años de la década de los 90, previo al cribado de anticuerpos del VHC (anti-VHC) en donantes de sangre (5).

Hoy en día, la mayoría de las infecciones nuevas son consecuencia del consumo de drogas inyectables, lo que hace de la población de UDI el principal grupo de riesgo en la actualidad para la transmisión del VHC y el mayor reservorio de la infección (6).

En un estudio realizado en más de 2000 donantes de sangre anti-VHC positivos, comparados con un grupo control anti-VHC negativos, se identificaron los siguientes factores de riesgo (FR) para la transmisión de la infección, en orden de frecuencia: La inyección de drogas inyectables (OR 49.6), transfusión sanguínea (OR 10.9), relaciones sexuales con un UDI (OR 6.3), haber ingresado en prisión más de 3 días (OR 2.9), escarificación por motivos religiosos (OR 2.8),

corte con objeto ensangrentado (OR 2.1), piercings (OR 2) e inyecciones de inmunoglobulinas (OR 1.6) (7).

### *Trasmisión sexual*

En cuanto a la trasmisión sexual, aunque es posible, el riesgo es bajo, especialmente en parejas monógamas y heterosexuales. Hay estudios que sugieren que este riesgo aumenta en los hombres que tienen sexo con otros hombres y con las relaciones sexuales promiscuas, sin embargo, esta asociación es controvertida, al menos en ausencia de coinfección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (8).

En individuos infectados por el VIH, sin embargo, este riesgo parece estar aumentado, especialmente en relación a prácticas sexuales de riesgo como el sexo traumático, las infecciones de trasmisión sexual ulcerativas o uso de juguetes sexuales (9). Durante la última década, se ha observado en nuestro medio un incremento de las infecciones agudas por VHC en población VIH relacionadas con el denominado “*chemsex*”, que consiste en el intercambio de drogas recreativas en un contexto sexual (10). Aunque la población con mayor riesgo es la VIH seropositiva, también se ha observado un aumento de incidencia de hepatitis C aguda en individuos VIH negativos que solicitan profilaxis post exposición (PEP) tras prácticas sexuales de riesgo (11) (12).

### *Trasmisión vertical y perinatal*

La trasmisión perinatal en nuestro medio es baja. El riesgo de trasmisión en madres RNA positivas se sitúa alrededor del 5%. Este riesgo, sin embargo, aumenta cuando existe coinfección VIH, donde puede ascender hasta el 15% (13). Otros factores de riesgo para la trasmisión son la carga viral, la rotura prolongada de membranas, la presencia de laceraciones perineales o la necesidad de monitorización invasiva del feto (14).

Se recomienda tratar a las mujeres con deseo gestacional y hepatitis C previo al embarazo. En la etapa perinatal el cribado no está estandarizado en todos los países, y el tratamiento en el embarazo con antivirales de acción directa (AAD) es un tema en controversia (15).

### *Hemodiálisis*

La prevalencia de VHC en paciente en programas de hemodiálisis (HD) es significativamente mayor que la prevalencia en población general y en pacientes bajo tratamiento con diálisis peritoneal. Se estima una prevalencia en esta población de entre el 4-10%, según las diferentes series (16) (17). Esto puede deberse a que la propia infección puede derivar en su historia natural

en una Enfermedad Renal Crónica (ERC) con necesidades de HD, o porque la propia HD *per se* justifique la transmisión.

Se han identificado varios factores de riesgo asociados para la infección por el VHC en esta población. Éstos incluyen la necesidad de transfusiones sanguíneas, la duración de la diálisis, el tipo de diálisis y la prevalencia de la infección en la unidad de diálisis.

### *Trasmisión en consumidores de drogas no inyectadas*

Se ha observado que la prevalencia de VHC es superior en consumidores de drogas no inyectadas en comparación a la población general, especialmente en consumidores de crack, aunque el mecanismo se desconoce (18). En un estudio en que se analizaron usuarios de cocaína (tanto esnifada como por inhalación intranasal), la presencia de infección por VHC se relacionó con el consumo de crack, así como con el intercambio de material de crack, con un OR de 3.6 (19).

Esta droga se compone de clorhidrato de cocaína y bicarbonato sódico, y precisa de su calentamiento a alta temperatura para su consumo en forma de inhalación intranasal del gas. Tanto por la temperatura como por el efecto isquémico de la propia droga pueden producirse úlceras isquémicas en la mucosa respiratoria y se cree que el compartir el material en estas circunstancias pudiera justificar la transmisión de la infección (19).

## **Epidemiología**

### **Prevalencia global de la Hepatitis C**

En un metaanálisis publicado en 2016, donde se incluyeron estudios epidemiológicos del VHC de entre los años 2000 y 2015 en un total de 138 países, se estimó una seroprevalencia global de anti-VHC del 2.5% (177.5 millones de personas), siendo esta prevalencia menor en Europa (1.8%). La tasa de infección virémica estimada en dicho estudio fue del 67 % (72.4% en Europa)(20). Según datos oficiales de la OMS, sin embargo, esta prevalencia podría ser algo menor, estimando 71 millones de infecciones activas a nivel mundial en el 2015, con un 80% de infecciones ocultas (21).

Aunque la proporción de genotipos varía en función de la distribución geográfica, el genotipo más prevalente a nivel mundial y responsable de aproximadamente la mitad de las infecciones es el genotipo 1 (49.1%), seguido de los genotipos 3 (17.9%), 4 (16.8%) y 2 (11%). Los genotipos 5 y 6 son responsables de < 5% de las infecciones. Esta distribución, sin embargo, varía si nos centramos en población Europea, con una predominancia aún más marcada del genotipo 1 (64.4%) y una menor presencia del genotipo 4 (3.7%)(20).

Con la llegada de los inhibidores de la proteasa en 2012, y con el desarrollo posterior de los AAD a partir del 2014, el escenario del tratamiento del VHC ha cambiado significativamente en la

última década, consiguiendo en el momento actual tasas de Respuesta Viral Sostenida (RVS) superiores al 95% en todos los genotipos (22). Con ello, se espera un importante descenso de la prevalencia durante la próxima década, hasta acercarse al objetivo marcado por la OMS para el 2030, con la erradicación de la infección.

Sin embargo, el ritmo de tratamiento es más bajo del esperable. En 2015 se diagnosticaron 1.75 millones de infecciones nuevas y, sin embargo, el número de tratamientos en 2016 fue de 1.76 millones. La principal barrera al tratamiento es la barrera económica, haciendo que las tasas de pacientes tratados varíen en función del grado de desenvolvimiento económico de cada país. A esto hay que asociar la ausencia de programas de cribado eficaces en muchos países, así como la dificultad de acceso al tratamiento de ciertas poblaciones como los UDI (23).

Es España, según los datos de *Polaris Observatory* a 2019, con un ritmo de tratamiento de la infección del 8% anual, la prevalencia ha descendido hasta el 0.8%. Estos datos nos sitúan entre los 12 únicos países en vías de conseguir los objetivos marcados por la OMS. Sin embargo, se estima que hasta el 60% de las infecciones están aún sin diagnosticar (24).

### **Incidencia global de la Hepatitis C**

La OMS estimó en el 2015 una incidencia de 23.7/ 100.000 habitantes/año, con 1.75 millones de infecciones nuevas a nivel global. Esta tasa de infección es superior en Europa con una incidencia de 61.8 /100.000 habitantes/año, siendo especialmente alta en Europa del Este. Asimismo, el número de infecciones agudas varía en función de la subpoblación estudiada. Las rutas de trasmisión de la infección más importantes hoy en día son el consumo de drogas inyectables y las relaciones sexuales entre hombres, especialmente en el subgrupo de individuos infectados por el VIH (19).

En el caso de los UDI, no existen estudios a gran escala que midan la incidencia, pero si varios metaanálisis realizados a través de estudios epidemiológicos en pequeñas poblaciones. En un metaanálisis del 2014, se estimó una incidencia de entre 2.7-66/100 personas/año con una mediana de 13 en esta población (25). En una revisión en el 2014, se estimaron alrededor de 4.5 millones de usuarios activos de drogas inyectables en Europa (26). Estudios sobre la reinfección tras tratamiento curativo del VHC en este grupo de pacientes, sitúan la incidencia de reinfección entre 2-6/1000 personas/año.(27).

Durante la última década, se ha observado un aumento de nuevas infecciones por VHC en contexto de relaciones sexuales entre hombres. Una revisión sistemática del 2017 estimó una incidencia de 6.3/1000 personas/año en este grupo, independientemente de la situación serológica frente al VIH. Sin embargo, esta incidencia fue significativamente mayor en el grupo de pacientes VIH positivos, presentando una incidencia de 7.8/1000 personas/año frente a un 0.4/1000 personas/año en el grupo de VIH negativos (28).

## Volumen asistencial en País Vasco

De acuerdo con la memoria de actividad y resultados publicada por Osakidetza en 2019, el servicio vasco de salud atiende una media de aproximadamente 1500 pacientes con hepatitis C por año, con un gasto sanitario de entre 4-27 millones de €/año (29).

:



Figura.1: Volumen asistencial y coste del VHC

Figura extraída de la memoria económica de Osakidetza 2019. Fuente: [www.osakidetza.euskadi.eus](http://www.osakidetza.euskadi.eus)

## Epidemiología de la Hepatitis C en UDI

En un metaanálisis que recogió los datos publicados de 148 países, determinó que 15.9 millones de personas en el mundo podrían haber consumido drogas inyectables en el rango etario de 15-65 años, y que, por lo tanto, podrían haber estado en riesgo de contraer la infección por VHC (30). En Europa concretamente, en una revisión llevada a cabo en el 2014, se estimó un total de 4.5 millones de UDI con consumo activo (26).

La prevalencia de la infección por VHC en UDI es claramente superior a la población general y heterogénea entre diferentes países. Se estima que entre el 60 y el 80 % presentan anticuerpos positivos frente al VHC, y que por lo tanto, aproximadamente 10 millones de UDI en el mundo habrían estado en contacto con al VHC (31).

La prevalencia de infección virémica (presencia de RNA-VHC) sin embargo, es menor. Hope y cols. estimaron en 2014 una prevalencia de infección activa en UDI del 44% en Europa (26). En un metaanálisis realizado en 2014, también en población europea, la tasa de cronificación de la infección con carga viral presente entre los UDI con anti-VHC positivo fue del 72%. La

cronificación de la infección se relacionó con la edad, la duración del consumo de drogas inyectables, el sexo masculino y la coinfección VIH (25).

En cuanto a la prevalencia de los genotipos en UDI, la distribución varía en comparación con la población general. El genotipo 1 sigue siendo el más frecuente, con predominio del genotipo 1a frente al 1b, si se compara con la población general. Asimismo, se ve una mayor proporción de genotipo 3 a nivel global. En el caso del genotipo 4, se observa un incremento significativo, especialmente en el sur de Europa (32).

## Historia natural

Un 15-45% de las infecciones presentan un curso agudo con un aclaramiento espontáneo de la infección en un periodo de 6 meses. Sin embargo, en un 55-85% de los casos, la infección se cronifica, presentando una progresión lenta y en la mayor parte de los casos, oligosintomática.

El aquellos que desarrollan Hepatitis C crónica, el riesgo de desarrollo de fibrosis y progresión a cirrosis hepática (CH) es de entre el 15-30 % a los 20 años de evolución de la enfermedad. El riesgo de desarrollo de Carcinoma Hepatocelular (CHC) se sitúa entre el 2-4% en los pacientes con cirrosis establecida. Este riesgo varia, sin embargo, en función de las características individuales, aumentando en pacientes con otros FR asociados, como pueden ser el consumo de alcohol, la presencia de esteatohepatitis o la coinfección por el Virus de la Hepatitis B (VHB) (33).

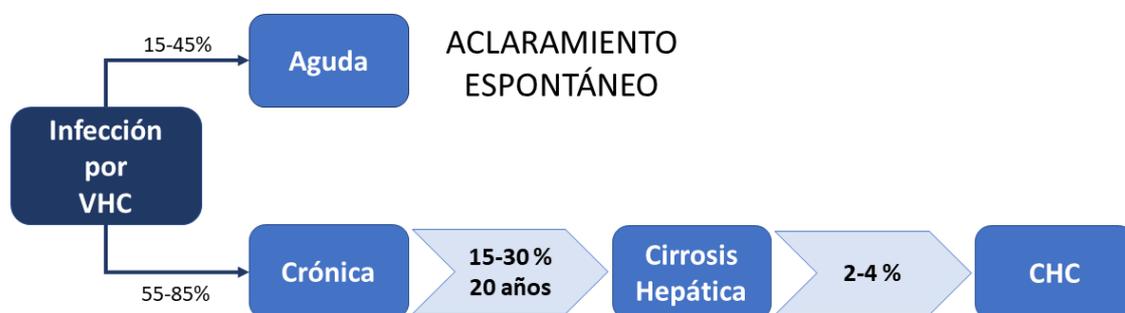


Figura 2: Historia Natural de la infección por hepatitis C

En cuanto a la presencia de eventos o complicaciones derivadas de la cirrosis, un estudio prospectivo publicado en 2011 con una cohorte de más de 1000 pacientes, observó un riesgo acumulado del 7.5%/año en pacientes con cirrosis establecida, que aumentaba hasta 12.9%/año cuando el estadio Child Pugh era  $\geq 7$ . Con un seguimiento de 8 años, el 31.5% de los pacientes con cirrosis falleció o precisó trasplante hepático (34).

En cuanto a la mortalidad en nuestro medio, en un estudio publicado en 2008, donde se analizaron los decesos relacionados con el VHC en el año 2000 en España, se determinó que el VHC causó aproximadamente el 50 % de la mortalidad por cirrosis y el 70 % de la mortalidad por

CHC. Se contabilizaron 4342 fallecimientos relacionados con la hepatitis C ese año, lo que supuso el 1.5% del total de las muertes en España (35). En 2015, se estimaron 2032 muertes por hepatitis C y 1131 casos incidentes de CHC (36).

## **Factores asociados a la progresión de la enfermedad**

La progresión de la enfermedad en la infección crónica no es igual en todos los individuos. Se han relacionado diversos factores que contribuyen a la progresión de la fibrosis y a la aparición de complicaciones. Entre los factores que se han asociado a una peor evolución de la enfermedad se encuentran los siguientes:

### ***Factores histológicos***

La presencia de inflamación y el grado de ésta en el estudio histológico, parece estar directamente relacionado con la progresión de la cirrosis y con el tiempo de progresión a la misma. En un estudio que analizó las características anatómo-patológicas de 70 pacientes con infección crónica por VHC, se determinó que el 90% de los pacientes con inflamación moderada (inflamación periportal con afectación de más del 30% de la limitante) y prácticamente el 100% de los pacientes con inflamación grave y puentes fibrosos, desarrollaba cirrosis en 20 años, siendo más precoz en el grupo con inflamación grave. En el grupo de pacientes con inflamación leve (inflamación únicamente portal o periportal focal), sin embargo, el riesgo anual de cirrosis era del del 1.2%, progresando a cirrosis únicamente el 30% a los 20 años (37).

La presencia de esteatosis hepática ha demostrado ser un factor independientemente asociado a la progresión de la fibrosis, incluso en ausencia de Diabetes Mellitus (DM) y obesidad (38).

La presencia de hierro en la biopsia hepática y los cuerpos de Mallory (inclusiones citoplasmáticas hialinas hepatocitarias), se han relacionado con peor evolución de la enfermedad, sugiriendo que la coexistencia de otras enfermedades hepáticas, como la hemocromatosis o la hepatopatía por alcohol, empeoran el pronóstico de la hepatitis C crónica (39) (40).

### ***Consumo de alcohol***

El consumo crónico de alcohol se ha relacionado con la progresión de la fibrosis y un peor pronóstico en pacientes infectados por el VHC (41). Un metaanálisis publicado en 2005 concluyó que el consumo grave de alcohol, definido como  $\geq 210$  gramos de alcohol/semana, se asociaba a un mayor riesgo de cirrosis con un Riesgo Relativo (RR) de 2.3 (42).

## Factores demográficos

Aunque sujeto a posibles factores de confusión, la progresión de la fibrosis parece ser más rápida en hombres que mujeres, así como en mujeres postmenopáusicas frente a mujeres premenopáusicas (43).

La edad en el momento de la infección  $\geq 40$  años, también se ha asociado a una progresión más agresiva de la fibrosis (41).

## Comorbilidades

### Síndrome metabólico

En un estudio donde se incluyeron más de 1000 pacientes con infección por VHC y fibrosis hepática confirmada con biopsia, se relacionaron el Índice de Masa Corporal (IMC), la Resistencia a la Insulina (RI), la circunferencia abdominal y la presencia de esteatosis con una peor evolución de la enfermedad hepática. La asociación más robusta se estableció con la RI, medida con el modelo HOMA2-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*), con un Hazard Ratio (HZ) de 1.26 (40).

### Coinfección VHB

Dado que el VHB y el VHC comparten vías de transmisión, es frecuente la coinfección por ambos virus, con una prevalencia del 10-15 % de VHC en pacientes con infección crónica por VHB. En aquellos pacientes coinfectados, el pronóstico de la enfermedad hepática es significativamente peor que en pacientes coinfectados, tanto en infección aguda (especialmente en superinfección), como en enfermedad hepática crónica (44) (45).

### Coinfección VIH

La infección por el VIH en pacientes con VHC influye en la historia natural de la hepatitis C.

En la infección aguda en pacientes coinfectados, la tasa de curación espontánea es menor que en pacientes mono infectados, debido a una disminución en la respuesta inmune de las células T (46). Además, a pesar de conseguir un aclaramiento espontáneo del virus, existe una probabilidad mayor de un segundo episodio de viremia en estos pacientes (47).

En cuanto a la enfermedad crónica, aunque existe controversia, la morbi-mortalidad hepática y la progresión de la fibrosis parecen estar aumentadas en pacientes coinfectados en comparación

con monoinfectados (48) (49). El pronóstico, sin embargo, mejora en los pacientes VIH con Terapia Antirretroviral (TAR) efectiva (50).

## Factores virales

Los factores virales como la CV o el genotipo no han demostrado influir la historia natural de la infección crónica por el VHC. El único hecho que parece influir negativamente en la progresión de la enfermedad es la coinfección por varios genotipos del VHC (51).

## Manifestaciones clínicas

En su mayoría, los pacientes con Hepatitis C crónica son asintomáticos. Sin embargo, se han relacionado varios síntomas inespecíficos con la infección, aunque la asociación no está del todo clara. Entre dichos síntomas se encuentran la astenia, las alteraciones del sueño, las náuseas, el dolor abdominal la, diarrea, las artralgias o la pérdida de peso (52).

Entre las manifestaciones inespecíficas, la astenia es con diferencia la más frecuente. En un estudio que analizó a 1614 pacientes con infección crónica por VHC, aunque no se comparó con un grupo control, la astenia estaba presente en el 53% de los pacientes (53).

Una vez desarrollada CH, las manifestaciones clínicas son la inherentes a la cirrosis e hipertensión portal, que varían en función del estadio de la cirrosis y sus complicaciones.

## Manifestaciones extrahepáticas

Se han identificado múltiples enfermedades extrahepáticas relacionadas con la infección por VHC. La relación directa en muchas de ellas , sin embargo, es difícil de establecer. Las enfermedades extraintestinales que han demostrado una asociación estadísticamente más robusta son la crioglobulinemia, las enfermedades autoinmunes, la porfiria cutánea tarda y el liquen plano (54).

En un estudio francés, Cacoub y cols. estudiaron prospectivamente 321 pacientes con infección crónica por VHC, analizando la prevalencia de las diferentes manifestaciones extrahepáticas. Se estimó que el 38% presentaba, al menos, alguna manifestación extrahepática. En la tabla 1 se resumen las manifestaciones observadas y su prevalencia (55).

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS	P (%)
Manifestaciones Cutáneas	
Púrpura	7
Síndrome de Raynaud	7
Vasculitis Cutánea	6
Prurito	6
Psoriasis	2
Porfiria Cutánea Tarda	1
Liquen Plano	1
Al menos 1 manifestación cutánea	17
Manifestaciones Reumatológicas	
Artralgia	19
Artritis	2
Mialgia	2
Manifestaciones Neurológicas	
Neuropatía Sensorial	9
Neuropatía Motora	5
Síndrome de Sjögren	
Boca seca	12
Ojo Seco	10
Hipertensión	10
Uveítis	1

**Tabla 1: Manifestaciones extrahepáticas**  
 Tabla adaptada de Cacoub, P et al. Medicine, 2000

### Manifestaciones neuro-psiquiátricas

Un gran espectro de enfermedades neuropsiquiátricas ha sido relacionado a lo largo de los años con la infección crónica por Hepatitis C. Existe controversia entre diferentes artículos y revisiones, sin embargo, es innegable la evidencia de diferentes grados de afectación neurocognitiva en pacientes con infección por VHC, no atribuibles a la enfermedad hepática *per se* o a factores psicosociales asociados (56).

Hasta en un 50% de los pacientes con hepatitis C se ha reportado algún síntoma neuropsiquiátrico y dichos síntomas no parecen estar en relación con la gravedad de la

enfermedad hepática. Entre estas manifestaciones se encuentran la enfermedad cerebrovascular, los procesos inflamatorios cerebrales, la neuropatía periférica y los trastornos cognitivos y psiquiátricos. Los mecanismos fisiopatológicos que originan estos síntomas se desconocen (57).

### *Alteraciones psiquiátricas*

Por la frecuencia de presentación, las enfermedades psiquiátricas son de las manifestaciones clínicas más importantes, aunque también las que más controversia generan por los múltiples factores de confusión existentes a la hora de demostrar su asociación con el VHC. La prevalencia de la infección por VHC en pacientes psiquiátricos es hasta 11 veces superior que en la población general. Sin embargo, esto también ocurre aunque en menor proporción, con los virus VIH y VHB, lo que lleva a considerar la implicación del consumo de drogas por vía parenteral como un importante FR (58).

Entre los síntomas psiquiátricos, la depresión y la ansiedad son los que con mayor frecuencia se presentan, y son especialmente prevalentes en los UDI (59). Por otra parte, son más frecuentes en infección por genotipo 3, genotipo relacionado con el consumo de drogas inyectables (60).

### *Trastornos cognitivos*

Hasta en un tercio de los pacientes con VHC se manifiesta algún grado de afectación cognitiva, normalmente moderada. Entre estos síntomas los más frecuentes son la disminución en la capacidad de concentración, atención y memoria y la afectación de la psicomotricidad. A su vez, muchos de estos síntomas se han relacionado con la presencia de depresión (57).

En diversos estudios, que han utilizado la Resonancia Magnética (RM) como prueba de imagen, se han detectado alteraciones no presentes en pacientes sin VHC, especialmente afectando a la sustancia blanca y ganglios basales (61). Sin embargo, es importante tener en cuenta los diferentes factores de confusión, entre ellos la posible presencia de Encefalopatía Hepática (EH) mínima.

Un estudio que comparó una población de > 50.000 pacientes con infección por VHC, frente a sujetos sin VHC, halló un riesgo aumentado para el desarrollo de la demencia en pacientes con VHC, con una incidencia de 56 casos/10.000 personas/año y un HR 1.36 (62).

### *Calidad de vida relacionada con la salud*

La calidad de vida relacionada con la salud es la percepción subjetiva individual de un sujeto sobre su situación física y mental, normalmente obtenida a través de cuestionarios. Múltiples

estudios han demostrado la relación entre el VHC y una disminución de la calidad de vida. Esta disminución ha sido sobre todo relacionada con componentes como la astenia, la depresión o la situación cognitiva, y es más frecuente de UDI y en estadios avanzados de fibrosis (56) (63). El hecho de ser conocedor del diagnóstico de infección por VHC parece, además, influir negativamente en la percepción de calidad de vida (64).

Diversos estudios sugieren que el tratamiento de la hepatitis C y la RVS mejoran la calidad de vida de estos pacientes, especialmente con los AAD (65) (66).

### *Impacto del tratamiento antiviral en las manifestaciones neuropsiquiátricas*

Aunque no hay muchos estudios que valoren el impacto de los AAD en la evolución de las manifestaciones neuropsiquiátricas, existen estudios sobre la curación de la infección y sus efectos en la era de las terapias con interferón.

Aunque sujeto a múltiples factores de confusión por la subjetividad de muchos de los síntomas, existe evidencia de la mejoría ciertas manifestaciones neuropsiquiátricas, sobre todo en términos de calidad de vida (57). En una revisión sistemática donde se analizaron 9 estudios dirigidos a estudiar los cambios en la calidad de vida en relación con la RVS, se concluyó que la RVS mejoraba los valores en los cuestionarios de calidad de vida, sobre todo en lo referente a la función física (67).

También se ha asociado la RVS con la mejoría de la función cognitiva. En un estudio publicado en 2011 se observó una mejoría del aprendizaje verbal y memoria en pacientes que obtuvieron una RVS con el tratamiento frente a los que no se curaron, sin embargo, el tamaño muestral (n) fue pequeño (68).

## **Diagnóstico**

### **Confirmación de la infección**

El primer paso para el diagnóstico de la hepatitis C es la búsqueda de anticuerpos con pruebas serológicas a través de inmunoensayo. Éstas pueden realizarse mediante ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, en inglés *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) o por quimioluminiscencia. Ambas ofrecen alta Sensibilidad (S) y Especificidad (E) para la detección de la infección, siempre que hayan pasado al menos 8 semanas desde la exposición al virus (69).

Durante los últimos años, y sobre todo con el objetivo de facilitar el diagnóstico en poblaciones vulnerables y con escaso acceso a los sistemas de salud, se han desarrollado múltiples test rápidos de sangre capilar o saliva, con alta precisión diagnóstica (70).

En general, en individuos inmunocompetentes, un resultado negativo bastaría para descartar la infección. Un resultado de anti-VHC positivo, sin embargo, debería completarse con la medición del RNA en sangre, puesto que los anticuerpos no discriminan entre una infección activa o resuelta. También hay posibilidad de determinar el Antígeno (Ag) Core del VHC con la misma finalidad de discernir entre infección activa o pasada, pero, aun siendo más barato, su uso en nuestro medio está limitado por una menor sensibilidad en viremias por debajo de 3000 UI/mL (71).

A pesar de que el Factor Predictivo Negativo (FPN) del test de anticuerpos es muy alto, existen casos concretos de inmunodeficiencia donde pueden darse falsos negativos, como la infección por VIH o el trasplante. Esto también puede ocurrir en estadios tempranos de la infección aguda donde los anticuerpos todavía no se han generado (72). En estos casos de alta sospecha, estaría justificado el estudio de las CV a pesar de tener un test anti-VHC negativo.

El diagnóstico clásicamente se ha realizado en 2 etapas, estudiando primero los anticuerpos y, en función de sus resultados, realizando la determinación de la carga viral en un segundo tiempo. Sin embargo, hoy en día, cada vez en más centros se lleva a cabo el diagnóstico en un solo paso (medición de anticuerpos y viremia en la misma muestra al detectarse anticuerpos), con el objetivo de simplificar el proceso, disminuir el tiempo de acceso al tratamiento y facilitar la adherencia y seguimiento de los pacientes (73).

### **Pruebas complementarias**

Una vez confirmada la infección, el abordaje diagnóstico irá dirigido a valorar la idoneidad, urgencia, pauta y contraindicaciones del tratamiento.

A pesar de que con los AAD pangenotípicos accesibles en la actualidad es posible tratar exitosamente la infección sin necesidad de conocer el genotipo, es recomendable estudiarlo, especialmente en pacientes cirróticos y con fallos a tratamiento previos.

Se recomienda, asimismo, determinar mediante un análisis de sangre el hemograma, tiempo de protrombina (TP), las pruebas de función hepática y filtrado glomerular (FG) en los 6 meses previos al inicio del tratamiento (74).

Por su alta prevalencia de presentación en coinfección, es recomendable estudiar la presencia de infección por VHB y VIH en todo paciente con infección confirmada por VHC (75).

### **Valoración de la fibrosis**

Es importante determinar el grado de afectación hepática, tanto para la elección del tratamiento como para identificar a aquellos pacientes que requerirán seguimiento posterior. En los pacientes con fibrosis avanzada, aunque el tratamiento de la infección reduce el riesgo de

complicaciones derivadas de la cirrosis y de desarrollo de CHC, este riesgo no se elimina por completo, por lo que el cribado semestral del CHC es recomendable (68).

### *Biopsia hepática*

El *gold standard* para la valoración de la fibrosis es la biopsia hepática, y la escala más utilizada para su medición es la escala Metavir. Ésta clasifica a los pacientes en 5 grados en función de los hallazgos histológicos (76).

ESCALA METAVIR	HALLAZGOS HISTOLOGICOS
F0	Sin fibrosis
F1	Fibrosis portal sin septos
F2	Fibrosis portal con presencia de septos, sin cirrosis
F3	Fibrosis portal con presencia de múltiples septos
F4	Cirrosis

**Tabla 2: Escala Metavir**

A pesar de ser la herramienta de referencia y la más utilizada clásicamente, actualmente, existen métodos no invasivos igual de precisos para medir la fibrosis, con la ventaja de resultar más seguros, baratos y más aceptados por parte del paciente. La elastografía, los scores con biomarcadores o la combinación de ambos han demostrado ser eficaces en la determinación del grado de fibrosis, evitando la necesidad de la biopsia en la mayoría de los casos (77).

El uso de la biopsia hoy en día está limitado a situaciones en que los resultados de las pruebas no invasivas son inconcluyentes o cuando existen dudas en cuanto a la etiología de la enfermedad hepática.

### *Elastografía:*

La elastografía es una prueba no invasiva que mide la rigidez del tejido hepático a través de la velocidad de propagación del ultrasonido a través del hígado. Aunque existen diferentes modalidades, la más utilizada en nuestro medio es la elastografía de transición o FiboScan®, la cual usa un detector de ultrasonido para medir la onda que se genera tras aplicar una vibración mecánica en una dimensión. Los resultados se miden en kilopascales (kPa).

Castéra y cols estudiaron la precisión de la elastografía y determinaron los puntos de corte óptimos en la hepatitis C, teniendo en cuenta la S y E, en relación con la escala Metavir en la biopsia hepática, resumidos en la siguiente tabla. Demostraron, a su vez, que esta precisión diagnóstica aumentaba si el resultado de la elastografía se combinaba con el Fibrotest, con un

Área bajo la Curva ROC (en inglés *Area Under the Receiver Operatin Characteristic* o AUROC) mayor (77).

Valores de corte para el diagnóstico de fibrosis según la escala Metavir			
	<b>F≥2</b>	<b>F≥3</b>	<b>F=4</b>
Corte optimo (kPa)	7.1	9.5	12.5
S	0.67	0.73	0.87
E	0.89	0.91	0.91

**Tabla 3: Valores de corte de fibrosis hepática**  
*Tabla adaptada de Castéra y cols, Gastroenterology 2005*

Hay diferentes estudios y metaanálisis que han estudiado los puntos de corte del *Fibrosan* © en hepatitis C. Valores de corte de entre 5.2-8.9 kPa parecen consistentes para la fibrosis significativa, mientras que valores de entre 10.1-17.6 kPa indican presencia de cirrosis (78).

La limitación más frecuente para la realización de la elastografía es la presencia de tejido adiposo, pudiendo distorsionar el resultado. Hasta un 3 % de los resultados pueden resultar no valorables, y el factor que más influye en los fallos es el IMC (79).

### ***Biomarcadores y scores***

Se han desarrollado diferentes *scores* que combinan biomarcadores, capaces de discriminar grados avanzados de fibrosis. Además de no ser invasivos, son reproductibles y baratos, siendo sus limitaciones más importantes la falta de precisión para diagnosticar grados intermedios de fibrosis y la baja especificidad (80).

Han demostrado aumentar la precisión diagnóstica en combinación con la elastografía y son muy útiles en países con recursos limitados o en poblaciones con dificultades para acceso a la salud, como pueden ser los UDI.

Algunos de los *scores* más estudiados en el VHC, con las AUROC más altas, se describen en la tabla 4. Por su simplicidad, coste y reproductividad los *scores* APRI y FIB-4 son de los más utilizados en nuestro medio en la práctica clínica habitual.

Scores	Biomarcadores	Puntos de corte	AUROC
FIBROTEST® (81)	Alfa-2 macroglobulina Haptoglobina Gamma globulina Apoproteína A1 Gamma Glutamyl Transpeptidasa (GGT) Bilirrubina total	>48	0.87
APRI (82)	Alanina Aminotransferasa (ALT) Plaquetas	<1 ≥2	0.89
HEPASCORE® (83)	Bilirrubina γ-glutamyltransferasa Ácido hialurónico α2- macroglobulina Edad Sexo	>0.84	0.89
FIB-4 (84)	Plaquetas ALT Aspartato Aminotransferasa (AST) Edad	<1.45 >3.25	0.85

**Tabla.4: Scores para la valoración de fibrosis**  
Tabla adaptada de la guía de práctica clínica de EASL-ALEH (80)

## Tratamiento

El tratamiento de la hepatitis C está dirigido a la curación de la enfermedad, con el objetivo de conseguir una RVS, que se define como la negatividad de la CV a las 12 semanas de la finalización del tratamiento antiviral. La curación de la infección suele ir normalmente asociada a una mejoría en las transaminasas, función hepática y regresión del grado de fibrosis (85).

### Evolución histórica del tratamiento de la Hepatitis C

El primer tratamiento aprobado para la hepatitis C fue el interferón alfa-2b recombinante (IFN $\alpha$ ) en 1989 (86), siendo el único tratamiento utilizado durante la primera mitad de la década de los 90. La efectividad a largo plazo no superaba el 16% en tratamientos no inferiores a 48 semanas (87) y los efectos adversos, como la depresión o los vómitos, en muchas ocasiones obligaban a la suspensión del fármaco.

En la segunda mitad de la década de los 90, se empezó a combinar la ribavirina (RBV) al IFN $\alpha$ , con un aumento significativo en las tasas de RVS, que ascendieron al 34% en terapias de 24 semanas de duración y hasta el 42% en 48 semanas (88). La RBV en monoterapia no resultó eficaz (89).

El siguiente avance en el tratamiento se dio en el 2000 con la modificación del IFN $\alpha$  al interferón pegilado alfa-2b (PegIFN), otorgándole una vida media mayor y tasas de RVS superiores. La efectividad del tratamiento aumentó hasta un 56% en terapias de 48 semanas, con una inyección semanal, en combinación con RBV (90). En ensayos posteriores, se observó que las tasas de RVS mejoraban significativamente en genotipos 2 y 3 y cuando la CV se situaba por debajo de los  $2 \times 10^6$  UI/ml, lo que permitió disminuir la duración del tratamiento a 24 semanas en los pacientes que cumplían estas características (91).

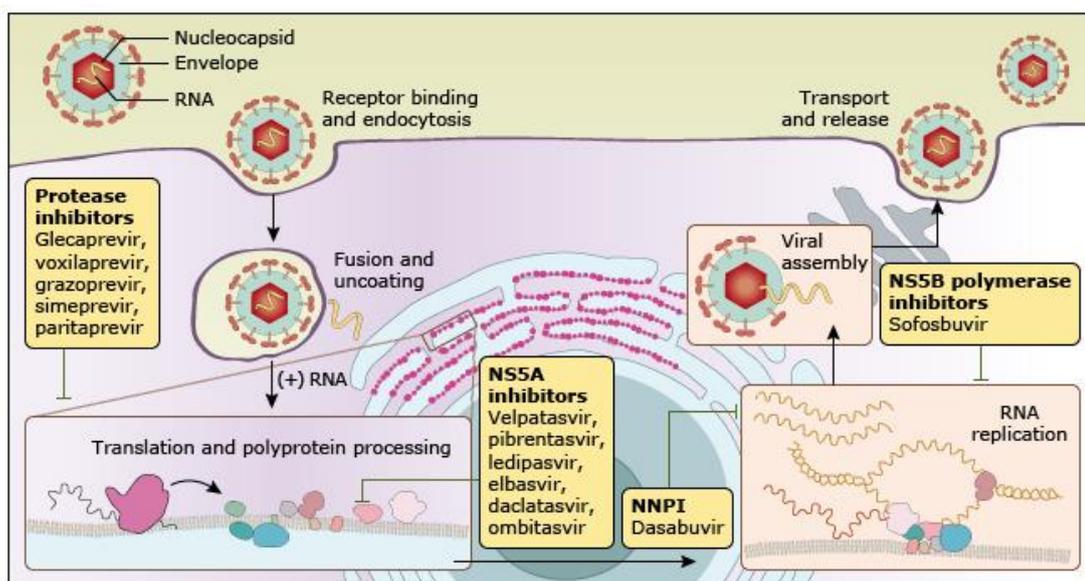
En el 2012 se aprobaron los primeros AAD, antivirales que tenían como diana proteínas específicas esenciales para la replicación del RNA del VHC. Los denominados AAD de primera generación fueron los inhibidores de la proteasa NS3/4A. Tanto el telaprevir (92) como el boceprevir (93) demostraron aumentar las tasas de RVS hasta el 60-70% en pacientes con genotipo 1 administrados en combinación con pegIFN y RBV, aunque con mayor índice de EA (Efectos Adversos). La eficacia del tratamiento aumentaba en pacientes *naïve* (*pacientes no tratados previamente*), en ausencia de fibrosis significativa y en los pacientes con genotipo CC del polimorfismo IL28B (94).

En 2014, se aprobó el primer AAD de 2ª generación, el simeprevir, que, aun siendo también un inhibidor de la proteasa, mostraba un mejor perfil de seguridad y permitía acortar los tiempos de tratamiento. El simeprevir, en combinación con pegIFN y RBV, permitió reducir la duración del tratamiento por primera vez a 12 semanas en pacientes seleccionados (95).

En 2015 llegó al mercado la primera combinación de AAD que dio paso a tratamientos libres de IFN, con terapias más cortas y con menores efectos adversos. La primera combinación que se mostró eficaz para el tratamiento del genotipo 1, incluidos pacientes no respondedores a terapias previas e independientemente del grado de fibrosis, fue la combinación de simeprevir con sofosbuvir. El estudio COSMOS reportó tasas de RVS del 92%, con EA que obligaron a la suspensión precoz del tratamiento únicamente en el 2% de los pacientes tratados (96). El sofosbuvir fue el primer fármaco antiviral pangenotípico en el mercado, y el que supuso un verdadero cambio en el escenario del tratamiento de la hepatitis C y en los objetivos de eliminación de la infección. Es un análogo nucleotídico, inhibidor de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, con una posología oral de 1 comprimido/día.

Desde entonces y durante los últimos años, el desarrollo de nuevos fármacos ha sido rápido, dando lugar a combinaciones pangenotípicas que han permitido alcanzar altas tasas de RVS con pautas de tratamiento cada vez más cortas, en todos los genotipos y grados de fibrosis, con escasas interacciones farmacológicas y EA (97).

En la figura 3 se muestran los diferentes mecanismos de acción de los diferente AAD.



**Figura.3: Mecanismo de acción de los AAD**  
 Extraída del UpToDate® (98), adaptada de Au J, et al (99)

### Plan de actuación terapéutica de la Hepatitis C en el País Vasco (Osakidetza)

El tratamiento de la hepatitis C en el País Vasco, se prescribe siguiendo las directrices del Plan de Actuación vigente en cada momento, que es igual para todo el conjunto de centros de Osakidetza.

En función de los fármacos disponibles y la situación económica de cada momento, la priorización del tratamiento, de acuerdo con el estadio del paciente y los fármacos de elección, ha variado durante los últimos años.

En los anexos I, II y III se pueden consultar al detalle los últimos planes de actuación, que han influido en la toma de decisiones terapéuticas del presente proyecto de investigación.

### Microeliminación como concepto

Actualmente, a pesar de que la eliminación del VHC es posible, existen diversas barreras para la macroeliminación, como la ausencia de vacuna, la dificultad para realizar cribados a gran escala o el coste de los tratamientos. Ello hace necesaria la puesta en marcha de estrategias a menor escala, más rápidas y eficientes, para aumentar la identificación y tratamiento de la hepatitis C en subpoblaciones de riesgo, denominado “microeliminación” (100).

Las estrategias de microeliminación fueron propuestas por la “*International Liver Foundation*” de la *European Association for de Study of de Liver* (EASL) en 2017, para dar respuesta a los

objetivos de la OMS en poblaciones específicas. Entre los grupos de poblaciones diana se contemplaban los prisioneros, los pacientes con enfermedad hepática avanzada, los hombres que mantienen relaciones sexuales de riesgo, las poblaciones migrantes o los UDI en programas de adicciones (101).

Para que los programas de microeliminación sean efectivos de cara a poder alcanzar los pequeños objetivos marcados, es indispensable, además de la implicación de organismos e instituciones, conocer las características epidemiológicas de la población que se va a intervenir. Además, es importante definir claramente la población y planificar los recursos, conociendo las barreras existentes inherentes a cada colectivo. Esto es fundamental en poblaciones socialmente marginalizadas y donde el acceso al cuidado de la salud es especialmente difícil, como son los UDI (102).

## **Población UDI**

### **Contextualización de la población UDI en la Comunidad Vasca**

El consumo de drogas ilegales como la cocaína y la heroína se inició a finales de los años 60 del siglo XX en EE. UU. y Europa. Sin embargo, no fue hasta 1973 cuando se introdujo la Heroína en el estado español, inicialmente en grupos minoritarios de consumidores de clase alta con fines recreativos y de forma inhalada. Este consumo fue expandiéndose durante los siguientes años produciéndose el punto más álgido con el cambio de década, extendiéndose de núcleos urbanos a barrios periféricos y pueblos pequeños, popularizándose el uso de la vía intravenosa (103) (104).

La década de los 80 se define como la “crisis de la heroína”. Fue el momento en el que la prevalencia de consumo aumentó drásticamente, hasta llegar a su pico de prevalencia más alto en España en 1992, con una prevalencia de UDI de 3.26/100.000 habitantes (105). Fue durante la década de los 80 cuando se empezaron a advertir sus consecuencias, considerándolo un problema de salud pública (103). La mortalidad aumentó significativamente, sobre todo debido a la gran incidencia de sobredosis, a las consecuencias directas del sida y al aumento de eventos como accidentes de tráfico o altercados violentos. La media de edad de muerte se situaba en torno a los 30 años (106).

En 1985 nació el Plan Nacional Sobre Drogas (PNSD), con los objetivos de disminuir la oferta y la demanda, reducir la inseguridad ciudadana, ofertar una red pública de servicios de atención al usuario y coordinar a las administraciones e instituciones sociales (107). Asimismo, en 1987, se puso en marcha el Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías (SEIT) con el objetivo de monitorizar las tendencias de abuso de opiáceos y cocaína (108).

No fue hasta la década de los 90 cuando se desarrolló el concepto de “reducción de daños”, considerándose a los usuarios “enfermos” y poniendo en marcha diferentes estrategias con el objetivo de disminuir los riesgos y daños derivados del consumo de drogas, para mejorar la situación social y de salud de los consumidores. Entre las primeras intervenciones propuestas se

encontraban las terapias de mantenimiento con agonistas opiáceos, los programas de intercambio de jeringuillas o las salas de consumo supervisado (109). Antes de esta fecha, la metadona con fines terapéuticos en España era irregular y escasa, dispensándose fundamentalmente en farmacias con receta médica del sector privado, con abordajes terapéuticos escasamente elaborados.

El Real Decreto 75/1990 iniciaba la regulación jurídica de los programas de reducción de riesgos y daños, y en comunidades como el País Vasco se iniciaron las primeras intervenciones. Sin embargo, no fue hasta el Real Decreto 5/1996 cuando se flexibilizaron las leyes y se consiguió una mayor cobertura y aplicabilidad, generalizándose los recursos (110).

### Tratamiento sustitutivo con opiáceos (TSO)

Una de las intervenciones que más se ha generalizado y que hoy en día tiene un gran peso como herramienta en la reducción de daños es el TSO, dada su efectividad en cuanto a reducir la abstinencia, disminuir la frecuencia y mortalidad asociada a sobredosis y descender la incidencia de transmisión de enfermedades infecciosas como el VIH y VHC (111). Se estima, de hecho, que la mortalidad de la dependencia a heroína sin tratamiento se sitúa entre el 1 y 3 % por año, de la cual aproximadamente la mitad está justificada por sobredosis (112).

Con los TSO se sustituye de manera controlada y mantenida el consumo de heroína por opiáceos sintéticos. Se han estudiado diferentes fármacos, siendo los más empleados la metadona y la buprenorfina. La diferencia principal entre ambos fármacos es que la buprenorfina es un agonista opiáceo parcial y la metadona un agonista puro con una vida media mayor. Ambos fármacos han demostrado ser eficaces cuando se usan de manera continuada y a dosis adecuadas, sin embargo, parece que la retención en el tratamiento a largo plazo es mayor y el *craving* (deseo de consumo de drogas) menor en el caso de la metadona, al menos cuando se comparan dosis estándar de metadona con dosis bajas de buprenorfina (113) (114). El beneficio de la buprenorfina frente a la metadona es, no obstante, que ofrece un mejor perfil de seguridad con menos efectos adversos y menor tasa de sobredosis, puesto que existe un límite en el efecto opiáceo a pesar de que se aumente la dosis (115).

A pesar de la capacidad de la Terapia de Mantenimiento con Metadona (TMM) para disminuir el consumo de heroína y mostrar altas tasas de retención al tratamiento, son frecuentes las recaídas. Es por ello por lo que, aunque el TSO haya demostrado eficacia a la hora de reducir la incidencia de VHC, esto ocurre siempre que se combine con otras herramientas de reducción de daños como son los programas de intercambio de jeringuillas. No obstante, incluso combinado recursos, la incidencia sigue siendo alta en esta población (116).

En 2007 se estimó que aproximadamente 6.500.00 UDI recibían TSO en Europa (117). Estos programas de tratamiento han demostrado realizar un seguimiento regular de los UDI y existe evidencia sólida de que son eficaces a la hora de tratar de manera efectiva diferentes infecciones como el VIH o la tuberculosis (TBC), con altas tasas de éxito (118). Es por ello que la OMS

recomienda el uso de los programas de reducción de daños como recurso para la prevención, diagnóstico y tratamiento de estas infecciones desde el 2008 (119).

### **Programa de Objetivos Intermedios (POI) BITARTE**

Con la creación del PNSD de 1985 se proporcionó a las comunidades autónomas las competencias necesarias para gestionar los recursos e integrar los programas de metadona a la red de salud pública. El primer centro de dispensación de metadona en el País vasco se puso en funcionamiento en Vizcaya en diciembre de 1991, con la actividad principal de dispensación del fármaco, pero integrando también otras actividades como los controles analíticos y el seguimiento en consultas. La aceptación y demanda del recurso trajo consigo un aumento considerable de las listas de espera, lo que llevó a descentralizar los recursos y la expansión de la red de salud mental, con la creación de diferentes centros de salud mental en Euskadi (120) (121).

En Guipúzcoa, fue en enero del 1992 cuando nació el POI denominado “Bitarte”, concebido como respuesta a la problemática sociosanitaria generada por el consumo de heroína en la provincia. Perteneciente a la Red de Salud Mental de Guipúzcoa, este dispositivo asistencial comenzó a poner en marcha los primeros programas de reducción de daños, dirigidos fundamentalmente a la dependencia de opiáceos. Antes de usar la metadona como tratamiento de mantenimiento, la experiencia que había en el País Vasco con el fármaco se limitaba casi exclusivamente a la desintoxicación y abstinencia, lo que carecía de efectividad en cuanto a la reducción de consumo a largo plazo.

Hoy en día, Bitarte da cobertura a una población de aproximadamente 730.000 habitantes, y su labor asistencial se reparte en 3 centros. El centro principal está localizado en San Sebastián y realiza seguimiento al 80-85% de esta población. El resto de los pacientes se reparten entre los centros de Bidasoa y Eibar. El programa es específico para la adicción a opiáceos, siendo el resto de las adicciones mayoritariamente atendidas en los centros de salud mental (CSM) (122).

En la figura 4 se muestra el volumen de pacientes a los que el centro de adicciones ofrece cobertura en Guipúzcoa. Los datos son referentes a la actividad asistencial del año 2016, año del inicio del estudio (122).

## CENTROS ADICCIONES (BITARTE)

Nº Pacientes Diferentes Atendidos	657
Nº Inicios	104
Nº Reinicios	129
Nº Total Primeras	233
Nº Consultas Sucesivas	8.720
Nº Consultas Totales (Primeras+Sucesivas)	8.953
Nº Pruebas	6.494
Nº Total Citas Realizadas (Consultas Totales+Pruebas)	15.447
Nº Altas Totales	170
Nº Altas Médicas	13
Nº Altas Administrativas	15

**Figura 4: Cobertura Bitarte**

Figura extraída de la Memoria Osakidetza 2016 [www.osakidetza.euskadi.eus](http://www.osakidetza.euskadi.eus)

El principal recurso utilizado para la adicción a opiáceos en Bitarte es la TMM, a excepción de algunos pacientes, que en función de sus características y sobre todo en fases de inducción se les indica tratamiento con la combinación buprenorfina/naloxona. A pesar de que el pilar en el manejo de estos pacientes es el tratamiento farmacológico, la filosofía del programa promueve una valoración completa e individualizada del paciente y presta una atención de cuidados global integrando en ella. Además de la TMM, el programa ofrece tratamiento psicoterapéutico, abordaje social y otros recursos específicos (Anexo IV).

## Comorbilidades en población UDI

### *Presencia de otras infecciones trasmisibles*

Al igual que el existe mayor prevalencia de la Hepatitis C en población UDI respecto a la población general, existe también un mayor número de infecciones trasmisibles por vía parenteral, como la infección por VHB o el VIH.

En el caso de la Hepatitis B, la prevalencia varía mucho en función de cada país. En Europa concretamente, la prevalencia de presencia de antígenos de superficie (AgHBs) en UDI es del 6.8%, aproximadamente el doble que en la población general, que se sitúa en un 3.8% (26).

La prevalencia global de la infección por VIH en UDI se sitúa en 17.8 (10.8-24.8), estimándose que cerca de 3 millones de UDI a nivel global están infectados del VIH (123) (30).

En el caso de la coinfección VHC-VIH en UDI, ésta varía en función del país o región estudiada, siendo las tasas de coinfección superiores en las zonas con alta prevalencia de infección por el VIH. En Europa se reportan tasas de prevalencia de coinfección en UDI muy variables, entre 0-70%, siendo España un país con una prevalencia por encima del 15% (25).

Si se analizan a los pacientes UDI con infección VIH confirmada, la prevalencia global de coinfección VHC parece ser superior, ascendiendo al 72% (124).

### *Comorbilidad psiquiátrica en UDI: Patología Dual*

La patología dual, es definida como la coexistencia de un problema de adicción a sustancias con al menos otra patología mental. Puede ser un diagnóstico simultáneo o secuencial, en función del momento en el que se diagnostica el trastorno mental. Esta asociación entre el consumo de sustancias y la comorbilidad psiquiátrica ha sido estadísticamente establecida en diferentes estudios (125), siendo mayor la magnitud de la enfermedad mental en función de la gravedad del trastorno por abuso de sustancias (126).

Se trata de una entidad muy frecuente, de hecho, estudios epidemiológicos estiman que hasta el 70% de los individuos con trastorno por uso de sustancias, podrían presentar patología dual (127).

En los UDI en concreto, el consumo de drogas inyectables se ha relacionado con grados mayores de depresión (128) (129), siendo la prevalencia de síntomas depresivos de hasta el 81% según algunos estudios (130). Asimismo, se han documentado altas tasas de otras patologías como la ansiedad, los trastornos de la personalidad o la esquizofrenia.

En un estudio llevado a cabo en 570 UDI menores de 26 años, tras un seguimiento de 12 meses, se detectaron altas tasas de comorbilidad psiquiátrica, especialmente de depresión, que se observó en >25%, y personalidad antisocial y/ o borderline en > 20% (131). En otro estudio realizado en pacientes en TSO, se observó patología psiquiátrica, además del trastorno de dependencia en el 76% de los pacientes, de los cuales aproximadamente el 50% padecía trastorno afectivo y casi 2/3 algún grado de ansiedad (132).

### *Calidad de vida relacionada con la salud*

Los UDI presentan menores puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que la población general e incluso, cuando se compara con poblaciones con enfermedades crónicas discapacitantes. Además, esta disminución de la calidad de vida parece no guardar relación con las características socio-demográficas de cada individuo, el patrón de consumo de tóxicos o incluso con el estado serológico frente a la hepatitis C (133).

Hay múltiples estudios que han relacionado niveles inferiores de CVRS con la propia infección de la hepatitis C e incluso con la fibrosis, además de sugerir que la RVS puede llevar a una mejoría

en la percepción de la calidad de vida (134) (135). No obstante, esta afirmación es controvertida en población UDI, dado que no existen muchos estudios en este colectivo en concreto. Dalgard y cols. compararon los resultados de diferentes escalas de calidad de vida en pacientes UDI en programa de intercambio de jeringuillas en Oslo, y no encontraron diferencias significativas entre los usuarios con infección por hepatitis C frente a los seronegativos (136).

### **Historia natural del VHC y mortalidad en UDI**

En cuanto a la historia natural de la infección crónica por el VHC en población UDI, el tiempo de progresión a fibrosis (TPF) no parece diferir significativamente frente a los pacientes no UDI. En una revisión sistemática que incluyó 21 estudios, se determinó una incidencia de 6.6/1000 personas/año para la cirrosis compensada, 1.8 para la cirrosis descompensada y 0.3 para el HCC, con una media de tiempo a cirrosis de 34 años (137).

Sin embargo, la mortalidad global en UDI no depende únicamente del curso y duración de la hepatitis C, así como de la mortalidad asociada a otras comorbilidades, como la mortalidad directamente relacionada con el consumo de drogas o por el VIH.

En un estudio español publicado en el 2012 realizado en más de 5000 pacientes VIH positivos, se objetivó un aumento en la tasa de mortalidad estandarizada (TME), tanto relacionada a eventos hepáticos como a muerte por todas las causas, en aquellos que presentaban coinfección VIH-VHC frente los VIH en mono infección. La TME también fue significativamente superior en los UDI frente a los no UDI, estimándose una mortalidad de 2.1-2.4/ 100 personas/año (138).

Aunque la evidencia respecto a la mortalidad por todas las causas en UDI se ve limitada por la heterogeneidad de los estudios existentes y las diferencias en regiones geográficas, la mortalidad en UDI parece ser mayor frente a los no UDI, independiente de la presencia de VIH. Además las TMM parecen reducir dicha mortalidad (139).

### **Tratamiento en UDI**

Los estudios con tratamientos clásicos con IFN, a pesar de demostrar su efectividad en la curación de la hepatitis C, raramente incluían pacientes UDI y nunca consumidores habituales de drogas (140). Además, existía temor frente a los potenciales efectos adversos e interacciones farmacológicas, así como desconfianza respecto a la adherencia por parte de los pacientes. Por todo ello, la prescripción de tratamiento en paciente UDI era excepcional (116).

Los AAD aportaron al escenario terapéutico fármacos con mayor perfil de seguridad, pautas de tratamiento más cortas y altas tasas de RVS (22). Esto, asociado al riesgo de transmisión y reinfección de la infección en este colectivo (141) (27) y la coste-efectividad demostrada del tratamiento en grupos de riesgo (142) (143), hizo que el tratamiento en UDI se empezase a considerar una prioridad (144).

De hecho, la guía clínica de la OMS de 2014, recomendó tanto el cribado como el tratamiento con AAD del VHC en UDI, considerándolo un grupo vulnerable y prioritario (145). En 2015, con los AAD ya aprobados, y ante imposibilidad de asumir económicamente el tratamiento de la totalidad de los pacientes infectados por VHC en los años posteriores, la guía de práctica clínica de la EASL (*European Association for the Study of the Liver*) propuso priorizar el tratamiento, además de en los casos de fibrosis avanzada, en las poblaciones con alto riesgo de transmisión de la infección en los que incluyó a los UDI (146).

Hasta la fecha los diferentes mecanismos en reducción de daños, como la TSO o los programas de intercambio de jeringuillas se habían mostrado insuficientes para frenar la transmisión del virus en este colectivo (147), por lo que la posibilidad de tratar a esta población en este nuevo marco, trajo consigo en concepto de “tratamiento como herramienta de prevención”, con el objetivo de disminuir la prevalencia y con ello el riesgo de contagio (148) (149).

### **Barreras para el acceso a la cascada de cuidados sanitarios**

A pesar del cambio de paradigma respecto a las opciones terapéuticas con la llegada de los AAD, en la población de UDI el acceso a los circuitos de salud y tratamientos sigue siendo escaso, debido a las diferentes barreras todavía existentes para el cuidado y seguimiento de estos pacientes.

Estas barreras para el acceso a tratamientos pueden dividirse fundamentalmente en 2 grupos: Las barreras que dependen del paciente y las limitaciones del propio sistema sanitario.

Entre las barreras que dependen del paciente se sitúan las circunstancias sociofamiliares, la estigmatización social, los trastornos mentales y de abuso de sustancias, así como el desconocimiento por parte de la sociedad de las repercusiones de la propia enfermedad. La depresión, muy prevalente en esta población, parece además ser un factor independiente asociado a una mayor percepción de obstáculo al sistema de salud (150).

Entre las barreras del propio sistema sanitario se pueden considerar la falta de experiencia y formación en tratamiento de pacientes con comorbilidades infecciosas y/o psiquiátricas o consumidores de drogas, el miedo al manejo de EA o la ausencia de circuitos simplificados para el diagnóstico y seguimiento (151). Dentro de esta última barrera, la distancia al centro parece ser un factor determinante (150). Además, los circuitos complejos, con diferentes pasos en el proceso de derivación, diagnóstico y tratamiento, generan una pérdida de adherencia en cada escalón del proceso (152).

En un estudio llevado a cabo en Canadá, donde se analizaron más de 1500 UDI, se observó que a pesar de que el 80% de los participantes en alguna ocasión había estado ligado a la cascada de cuidados por su hepatitis C, solo el 10% había llegado a recibir tratamiento, de los cuales el 4.5% no lo llegó a finalizar. Los pacientes con menor acceso de cuidados fueron aquellos en situación de indigencia, consumidores activos de drogas por vía parenteral y aquellos con ingresos recientes en prisión. En pacientes con infección diagnosticada por VIH, trastornos mentales o bajo supervisión en programas de TSO, la adherencia fue mayor. En cuanto al tratamiento, las

causas más frecuentes para el rechazo de este fueron el miedo a EA y la percepción de no tener una enfermedad lo suficientemente grave como para iniciar tratamiento (153).

## **Estrategias para la microeliminación de la hepatitis C en UDI**

Las barreras existentes en el proceso de diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C, especialmente en grupos vulnerables de pacientes como son los UDI, obligan a desarrollar nuevas estrategias más efectivas, dirigidas a superar los obstáculos que impiden alcanzar los objetivos de micro y macroeliminación de la infección

Para generar un impacto real en el acceso a tratamientos en UDI, es indispensable adaptar los recursos a las necesidades en esta población, actuando a diferentes niveles. Por una parte, es esencial centrar las estrategias en mejorar la tasa de detección de casos, facilitando el acceso a las pruebas diagnósticas. Por otra parte, también es necesario mejorar el acceso a los tratamientos y diseñar estrategias para favorecer la adherencia. Todo ello, sin dejar de reforzar las técnicas de reducción de daños existentes, para evitar la transmisión de la infección (116). Una de las tácticas más efectivas, que puede favorecer estos objetivos, es la posibilidad de ofrecer todos los cuidados bajo la cobertura de un solo centro de referencia, simplificando así la cascada de cuidados en esta población de pacientes (154).

En el caso de la infección por VIH, la experiencia con estrategias para aumentar la cobertura terapéutica y disminuir la transmisión es más amplia, sobre todo en Europa, donde los programas de reducción de daño, como el intercambio de jeringuillas o los centros de dispensación de metadona, han demostrado ser eficaces para este fin (155). En concreto los centros de adicciones donde se ofrece TSO, promueven una mayor adherencia al tratamiento antirretroviral y el seguimiento es más eficaz y estable en pacientes VIH (156). La adherencia al tratamiento, además, parece aumentar con las terapias directamente observadas (TDO), en especial cuando la administración de la medicación se realiza de manera supervisada junto con la dispensación de metadona (157) (158).

En la hepatitis C, los centros de metadona permiten un mayor screening de la infección en pacientes UDI en comparación a los centros de salud habituales, con tasas de diagnóstico de hasta el 90% (159). En cuanto al tratamiento del VHC, incluso en la era de tratamientos con IFN, diferentes modelos de manejo coordinados desde los centros de adicciones, incluso en pacientes sin hogar, parecen conseguir altas tasas de RVS (160) (161). En todos ellos resulta crucial la imagen de personal de enfermería cualificado y formado, así como relación bidireccional entre el centro de adicciones y el especialista.

### 3.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Con la llegada de los AAD y sus altos perfiles tanto de seguridad como de eficacia incluso en poblaciones difíciles como la de los UDI, la OMS marcó el objetivo de eliminar la Hepatitis C para el año 2030 (21). Sin embargo, este propósito parece difícil de alcanzar si se desconoce la prevalencia de la infección en las diferentes poblaciones, y si no se generan estrategias específicas en función de las características de éstas.

Clásicamente, el circuito de valoración de la hepatitis C se ha realizado a través del Médico de Atención Primaria (MAP), que una vez diagnosticada la seropositividad para los anti-VHC, deriva al paciente a la consulta general de Aparato Digestivo, donde, se les confirma la presencia de infección activa y se solicitan-pruebas dirigidas a estudiar el grado de hepatopatía. Sólo una vez finalizado este estudio los pacientes son derivados a la consulta específica de Hepatología y no es hasta este último paso del circuito cuando se valora la posibilidad de tratamiento y se solicita. Este sistema genera múltiples fallos de adherencia a lo largo del proceso, sobre todo en poblaciones vulnerables.

Conociendo las barreras existentes al acceso a cuidados en pacientes UDI, la dificultad con la adherencia a los circuitos tradicionales de salud y las comorbilidades asociadas a este colectivo, este proyecto nace de la necesidad de conocer la situación epidemiológica de nuestra población UDI, así como del deber de facilitar la microeliminación simplificando el circuito de atención médica.

La nueva estrategia de enlace propuesta emerge de la colaboración estrecha con el psiquiatra del centro de adicciones de nuestra área geográfica, pilar fundamental y nexo indispensable entre la población y nuestro servicio.

## 4.HIPÓTESIS

Las personas que consumen drogas inyectables forman parte de un colectivo con alta prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C por sus prácticas de riesgo. A su vez, es una población con múltiples obstáculos para el acceso a tratamientos en los modelos de atención médica actuales. Los tratamientos clásicos resultaban poco eficaces y mal tolerados, sin embargo, los antivirales de acción directa han cambiado el escenario terapéutico, dado su buen perfil de seguridad y sus altas tasas de respuesta viral sostenida, incluso en consumidores de drogas o en pacientes con comorbilidad psiquiátrica. Bajo este nuevo marco, estrategias dirigidas a mejorar la adherencia de pacientes como los usuarios de drogas inyectables, podrían romper las barreras existentes y suponer un gran paso hacia la eliminación de la hepatitis C.

Con todo ello, mi hipótesis es que existe una alta prevalencia de infección activa por VHC en nuestra población de usuarios de drogas inyectables bajo terapia sustitutiva con opioides, probablemente superior al 50%, así como una alta prevalencia de hepatopatía avanzada sin seguimiento médico. El circuito clásico de atención a estos pacientes es ineficaz y el desarrollo de un nuevo modelo de atención, seguimiento y administración de tratamiento “bajo un mismo techo” en el centro de dispensación de metadona podría mejorar la adherencia, y, por tanto, la eficacia de los tratamientos. Además, considero que el tratamiento será seguro y efectivo, y que la respuesta virar sostenida podría, incluso, mejorar las manifestaciones psiquiátricas.

## 5.OBJETIVOS

### Objetivo principal:

Analizar la situación epidemiológica del VHC en pacientes con diagnóstico de dependencia a opiáceos (CIE 10 F11.22) bajo terapia sustitutiva con metadona dentro del programa de objetivos intermedios-Bitarte y diseñar un circuito de atención medica simplificado dirigido a esta población, para facilitar su tratamiento, adherencia y seguimiento.

### Objetivos secundarios:

1. Valorar la situación médica previa a la intervención, teniendo en cuenta el acceso a consultas de hepatología y a tratamientos.
2. Determinar la complejidad de la población a estudio, en cuanto a adicciones y comorbilidades.
3. Estudiar el grado de enfermedad hepática, con pruebas complementarias dirigidas a valorar la función hepática, presencia de hipertensión portal (HTP) y presencia de fibrosis.
4. Examinar otros posibles factores de riesgo independientes asociados a enfermedad hepática con fibrosis avanzada.
5. Medir la tasa de respuesta al tratamiento con AAD y tasa de reinfecciones.
6. Valorar mediante test psicométricos la afectación psiquiátrica y cognitiva de la población previa al tratamiento con AAD y estudiar los cambios psicopatológicos tras la curación de la infección por VHC.

## 6.MÉTODOLOGÍA

### Población a estudio

Se incluyen en el estudio todos los pacientes con diagnóstico de dependencia a opiáceos (CIE 10 F11.22) que participen en el programa de mantenimiento con metadona (PMM) de Bitarte con seguimiento regular desde julio de 2016 hasta marzo del 2020 y que presenten anticuerpos positivos frente al VHC, con exclusión de aquellos coinfectados por el VIH.

### Criterios de inclusión

- Seguimiento en programa de mantenimiento con metadona de Bitarte con diagnóstico de síndrome de dependencia a opiáceos (F11.2)
- Anti-VHC positivo
- Edad  $\geq$  18 años
- Consentimiento Informado (CI) adecuadamente firmado

### Criterios de exclusión

- Negativa a participar en el estudio o no firmar el CI
- Coinfección VIH
- Analítica de sangre o test de gota gruesa no realizado

## Diseño

### Diseño estadístico y ámbito del estudio

Se realizó un estudio analítico transversal para el estudio de prevalencia e identificación de factores de riesgo.

Para valorar el efecto del tratamiento en las manifestaciones neuropsiquiátricas, se realizó un estudio de cohortes prospectivo.

El estudio fue multicéntrico y coordinado, donde colaboraron el Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Donostia y la Red de Salud Mental de Guipúzcoa.

## Etapas del estudio

### *1ª Etapa: Selección de pacientes, estudio retrospectivo de las características de la población y elaboración del nuevo circuito de atención*

Todos los pacientes admitidos en POI-Bitarte para el PMM por dependencia a opioides, son registrados y a todos ellos se les realiza una valoración serológica frente al VHC y el VIH en el momento de su admisión.

Tras la revisión del registro interno de pacientes de Bitarte en Julio del 2016, se incluyeron a todos los pacientes con seguimiento activo en el programa con metadona que presentaban anti-VHC, y que no presentaban ningún criterio de exclusión, como la coinfección con el VIH. Los pacientes coinfectados con el VIH son sistemáticamente notificados a la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Donostia (HUD), quienes realizan el seguimiento y asumen el tratamiento de ambas infecciones.

Una vez identificada la población, el psiquiatra del centro de adicciones, responsable de la valoración psiquiátrica y de la prescripción de la metadona, proporcionaba a cada paciente un formulario de información y consentimiento informado. En esa misma consulta, les entregaba un volante de analítica con los siguientes parámetros:

- Parámetros bioquímicos: creatinina, urea, iones (sodio, potasio y cloruro), transaminasas hepáticas, bilirrubina, proteínas totales y albúmina, ferritina y alfafetoproteína (AFP)
- Hemograma
- Coagulación: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA), Tiempo de Protombina (TP) con índice internacional normalizado (INR, en *ingles International Normalized Ratio*)
- Serologías: Anti-VHC, RNA-VHC y genotipo, anticuerpos frente al VIH (anti-VIH), antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs), anticuerpo de superficie de la hepatitis B (AChBs) y anticuerpo frente la proteína core de la hepatitis B (AChBc)

En el caso de tener dificultades para la extracción de la analítica sanguínea, se les ofreció la posibilidad de testar cualitativamente la CV a través de un test de gota gruesa.

A pesar de realizar una valoración analítica completa, únicamente se registraron en la base de datos los resultados de la bilirrubina, albumina e INR como datos analíticos de función hepática, las plaquetas como indicador indirecto de HTP y la AFP.

Además de los valores serológicos, todos los pacientes contaban con determinaciones periódicas de tóxicos en orina de manera protocolizada, previo a la recogida de la metadona en el centro. Los tóxicos medidos en orina fueron: opiáceos, metadona, cannabis, cocaína y, anfetaminas.

Una vez realizada la analítica, a través de una Consulta No Presencial (CNP), se valoraban dichos resultados. Al mismo tiempo, se realizaba una búsqueda retrospectiva sobre el seguimiento previo del paciente en consulta especializada y motivos de discontinuación de dicho

seguimiento, así como el acceso a tratamientos previo al inicio del estudio y la tasa de curación de éstos.

## ***2ª Etapa: Valoración presencial de pacientes con hepatitis C activa, prescripción del tratamiento y valoración psicométrica***

Una vez identificados los pacientes con infección virémica activa (RNA-VHC detectable) y tras una primera valoración en CNP, se les citaba en una consulta presencial en el centro de adicciones Bitarte.

A dicha consulta nos trasladábamos 2 especialistas de Aparato Digestivo y trasportábamos la elastografía (FibroScan®) para la realización de la exploración *in situ*.

En la consulta se les realizaba:

- Historia clínica
- Exploración física
- Talla y peso
- FibroScan®
- Solicitud de ecografía abdominal
- Solicitud del tratamiento según priorización de fármacos de Osakidetza (Anexos I, II y III)

El consumo de alcohol se recogió de manera subjetiva a través de la historia clínica, y se clasificó en 3 grupos: abstinencia alcohólica, consumo moderado de alcohol (considerando <30 gr/día en hombres y <20 gr/día en mujeres) y consumo de riesgo.

Se analizó el IMC (kg/m<sup>2</sup>) como indicador del estado nutricional. Se clasificaron los pacientes de acuerdo con la clasificación de la OMS (162) en 4 grupos: Peso insuficiente (IMC < 18.5), peso normal (IMC 18.5-24.9), sobrepeso (25-29.9) y obesidad (IMC ≥ 30).

En cuanto a las solicitudes generadas de ecografía abdominal, se trasladaban en mano al centro de salud de Gros, donde se centralizaron todas las pruebas radiológicas para una mejor adherencia a las mismas. El centro de salud de Gros está localizado en el mismo barrio que Bitarte, a 280 m del centro de adicciones. Se intentó hacer coincidir la fecha de la ecografía abdominal con los días en que los pacientes acudían a recoger la metadona a Bitarte.

Todos los pacientes con RNA positivo para el VHC, en una consulta independiente, recibían una valoración psiquiátrica completa por parte de la psicóloga del centro, que consistía en la aplicación de instrumentos psicométricos para cuantificar los diferentes síntomas relacionados con la presencia de distintos trastornos mentales.

A cada paciente se le realizaron los siguientes 4 test psicométricos:

- 1) Escala de Depresión de Beck (BDI-I y BDI II) (Anexo V y VI)  
La herramienta utilizada para la valoración de la depresión fue el Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory* = BDI). Es un cuestionario que consta de

21 ítems que otorgan una puntuación final de acuerdo con la gravedad de la depresión, teniendo en cuenta los componentes cognitivo, afectivo, conductual y somático. Existen 2 versiones del cuestionario: BDI (Beck y cols., 1987 (163) y el BDI-II (Beck y cols., 1996 (164).

2) Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11) (Anexo VII)

Para valorar el grado de impulsividad se utilizó la Escala de Impulsividad de Barratt (*Barratt Impulsiveness Scale* = BIS-11), que mide a través de un cuestionario de 30 preguntas las subescalas de impulsividad cognitiva, motora y no planeada. En esta escala no existen puntos de corte, pero la mediana de distribución en la cohorte de validación española fue: 9.5 para la impulsividad cognitiva, 9.5 para la impulsividad motora, 14 para la impulsividad no planeada y 32.5 para la puntuación total del test (165).

3) Escala de ansiedad de Hamilton (Anexo VIII)

Para evaluar la presencia e intensidad de la ansiedad se utilizó la escala de ansiedad de Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale o HARS). Consta de 14 ítems que miden los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. No existen puntos de corte, pudiendo oscilar la puntuación total de un rango de 0 (ausencia de ansiedad) hasta 56 (máximo grado de ansiedad) (166). Sin embargo, hay autores que proponen valores orientativos para su clasificación por gravedad. Bech clasifica de la siguiente manera el grado de ansiedad: el rango de 0-5 puntos para ausencia de ansiedad, de 6-14 ansiedad menor y  $\geq 15$  presencia de ansiedad mayor (167). Kobak y cols proponen la puntuación  $\geq 14$  como indicativa de ansiedad clínicamente manifiesta (168).

4) La escala de autoestima de Rosenberg (Anexo IX)

Para la valoración de la autoestima, se realizó la escala de autoestima de Rosenberg, que explora a través de un cuestionario de 10 ítems la autoestima personal. Cada ítem se puntúa del 1 al 4, estando la puntuación total comprendida entre 10 y 40 (169).

No existen puntos de corte en la versión original, pero según las medias observadas en diferentes estudios de validación en población normal (170), se considera baja autoestima puntuaciones  $\leq 25$ .

5) El cuestionario de salud SF-36 (Anexo X)

Para la valoración de la CVRS, se utilizó el cuestionario de salud SF-36, versión española 1.4 (1999). Este cuestionario valora la percepción de salud en 9 dimensiones (función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental y transición de salud), otorgando una puntuación final que oscila entre 0 (peor estado de salud) y 100 (mejor estado de salud) (171).

### 3ª Etapa: Tratamiento y seguimiento

Una vez solicitado el tratamiento y tras ser valorado y aceptado en el comité de farmacia del HUD, el tratamiento era prescrito y posteriormente enviado desde la farmacia hospitalaria por la misma vía que la metadona, para su dispensación en el centro Bitarte.

La medicación era preparada por el equipo de enfermería del centro y administrada siguiendo la misma periodicidad que la entrega de la metadona. Dicha periodicidad, era establecida previamente por el psiquiatra del centro en función a una valoración individualizada del paciente y siguiendo los principios de la terapia directamente observada. En función de las características individuales, la dispensación podía ser diaria, semanal, mensual o del tratamiento completo en una sola entrega, con el objetivo de optimizar la adherencia al tratamiento.

Tras el tratamiento, se realizaron determinaciones de la CV a las 12 semanas tras el fin de tratamiento para determinar la curación y a partir del año del tratamiento para medir la tasa de reinfecciones.

En cuanto a la valoración psiquiátrica, las pruebas psicométricas fueron repetidas a partir del año del tratamiento en aquellos sujetos que accedieron a participar, para valorar posibles cambios en las alteraciones psiquiátricas tras curación de la infección.

### Resumen gráfico de la estrategia de enlace

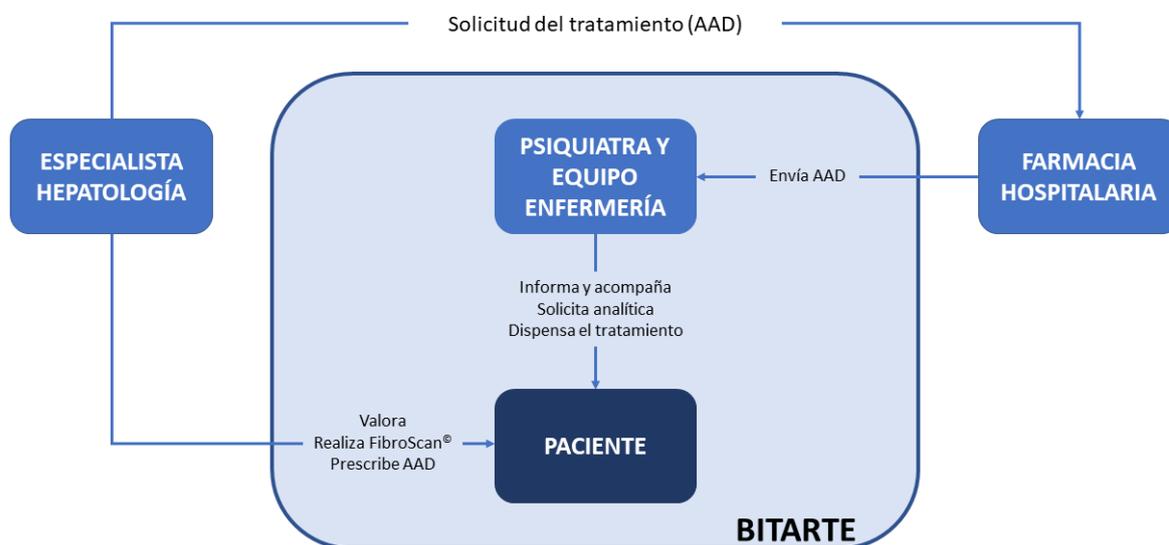


Figura 5: Estrategia de enlace

## Variables estudiadas

Se recogieron las siguientes variables clínicas, que fueron registradas en una base de datos Access para su posterior procesamiento:

### VARIABLES ESTUDIADAS EN TODA LA COHORTE (TODOS LOS USUARIOS CON ANTI-VHC):

<i>DEMOGRÁFICAS</i>	Género	
	Fecha de nacimiento	
<i>SITUACIÓN SEROLÓGICA VHC</i>	Presencia de CV	
	➤ En el caso de CV negativa	Curación espontánea: Si/No
	➤ En el caso de CV positiva	Genotipo
<i>CARACTERÍSTICAS UDI</i>	Seguimiento en consultas: Si/No	
	➤ En el caso de seguimiento	Seguimiento actual Si/No
		Si no mantiene seguimiento: Motivo del alta
	Tratamiento previo: Si/No	
	➤ En el caso de haber recibido	Régimen de tratamiento
		Fecha de inicio
	Fecha de fin	
		Curación:Si/No
<i>OTRAS VARIABLES</i>	Comorbilidad psiquiátrica asociada: código psiquiátrico del diagnóstico, además del F11.2	
	Pérdida de seguimiento	
	➤ En caso de pérdida	Causa de pérdida

**Tabla 5: Variables en UDI con anti-VHC**

**VARIABLES ESTUDIADAS EN PACIENTES UDI CON INFECCIÓN ACTIVA QUE HAN RECIBIDO TRATAMIENTO**

<i>FR DE ENFERMEDAD HEPÁTICA</i>	Coinfección VHB	AcVHBc AgVHBs AcVHBs CV VHB
	Consumo de alcohol	No Consumo moderado Consumo de riesgo
<i>CONSUMO DE DROGAS</i>	Presencia de sobrepeso/obesidad	Peso (Kg) Altura (m) IMC (kg/m <sup>2</sup> )
	Presencia de drogas en orina	Cocaína Opiáceos Anfetaminas Cannabis
<i>TRATAMIENTO CONCOMITANTE SITUACIÓN ENFERMEDAD HEPÁTICA</i>	Tratamiento según <i>presbide</i> (aplicación interna de Osakidetza)	
	Fibrosis por elastografía (kPa)	F1 (<7.5 kPa) F2 (7.5-9.4 kPa) F3 (9.5-12.4 kPa) F4 (≥12.5kPa)
<i>TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C Y EFECTIVIDAD</i>	Datos analíticos	Bilirrubina (mg/dL) Albúmina (gr/L) INR Plaquetas Alfa Fetoproteína (ng/dL)
	Datos ecográficos	Esplenomegalia: Si/No Alteraciones portales: Si/No Ascitis: Si/No Nodularidad, irregularidad: Si/No Presencia de lesiones ocupantes de espacio
	Tratamiento: Si/No ➤ En el caso de no recibir ➤ En el caso de recibir	Motivo Tratamiento en Bitarte: Si/No Tratamiento desde circuito habitual: Si/No
	Régimen de tratamiento Duración Efectos adversos Efectividad Reinfección	Fecha inicio y fecha fin CV a la 12 semanas post CV a partir del año

**Tabla 6: Variables en UDI con infección activa tratados**

## VARIABLES PSICOMÉTRICAS (ANTES Y AL AÑO DEL TRATAMIENTO)

<i>DEPRESIÓN</i>	BDI-I: Puntuación total BDI-II: Puntuación tota	
<i>IMPULSIVIDAD</i>	BIS 11	Impulsividad cognitiva Impulsividad motora Impulsividad no planeada Puntuación total
<i>ANSIEDAD AUTOESTIMA</i>	HAMILTON: Puntuación total RESENBERG	Ansiedad psíquica Ansiedad somática Puntuación total
<i>CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD</i>	SF-36	Función física Rol físico Dolor Salud general Vitalidad Función social Rol emocional Salud mental Puntuación total

**Tabla 7: Variables psicométricas**

## Registro de datos

Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos tipo Access creada exclusivamente para este fin, con la colaboración del Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia.

## Aspectos éticos y confidencialidad

El proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Euskadi (CEIm-E) (Anexo XI).

Los pacientes fueron detalladamente informados sobre las características del estudio, el objeto de la recogida de datos y sobre el tratamiento confidencial de éstos datos. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

El estudio se realizó dentro de un marco de práctica clínica habitual, modificándose únicamente el circuito de atención. El tratamiento fue prescrito según las recomendaciones de las sociedades científicas y siguiendo los protocolos vigentes en Osakidetza.

La información obtenida de las historias clínicas de los pacientes se trató con total confidencialidad, de acuerdo con la ley vigente sobre la protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.

## Análisis estadístico

Se utilizaron durante el estudio las siguientes herramientas estadísticas:

- 1) Estudio de normalidad mediante el test de ajuste a la distribución normal de Kolmogorov-Smirnov y métodos gráficos.
- 2) Análisis descriptivo: Medias y desviaciones estándar para variables continuas y con distribución paramétrica y mediana y rango intercuartil para variables no paramétricas. Se utilizaron porcentajes para variables cualitativas.
- 3) Estudio bivariado: La asociación del grado de fibrosis con posibles factores de riesgo se analizó con el test de chi cuadrado en variables cualitativas y la t de student para variables continuas (o la U de Mann-Whitney en no paramétricas)
- 4) Se analizó el cambio en las escalas psiquiátricas antes y después del tratamiento mediante el t-test pareado.

Se consideró la significación estadística con un valor menor de 0.05.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0.

## 7.RESULTADOS

De los 660 pacientes en seguimiento por el Programa de Objetivo Intermedios Bitarte, 486 presentaban anticuerpos positivos frente al VHC, con una prevalencia del 73.6%.

De los 486 usuarios de TSO en Bitarte que presentaban AcVHC positivos, 333 fueron incluidos.

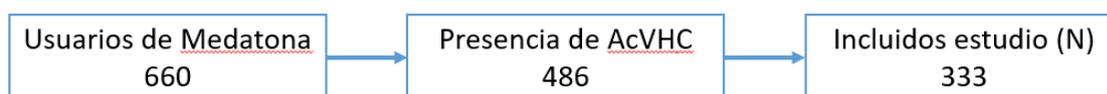


Figura 6: Algoritmo pacientes incluidos

Los motivos de exclusión se detallan en la tabla 8:

<b>MOTIVOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>N</b>
Coinfección VIH	113
Alta de Bitarte antes de fecha inicio	19
No desea participar o realizarse la analítica	9
Traslado de comunidad antes de fecha inicio	5
Fallecimiento antes de fecha de inicio	5
Seguimiento irregular en Bitarte	2
<b>TOTAL EXCLUIDOS</b>	<b>153</b>

Tabla 8: Motivos de exclusión

9 pacientes declinaron participar y no firmaron el CI. La aceptación de participación en el estudio en aquellos pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión fue del 98%.

Tras inclusión en el estudio y durante la evolución del mismo, se perdió el seguimiento de 39 participantes; 5 dejaron de acudir a Bitarte, 9 trasladaron su domicilio a otra comunidad autónoma y 25 fallecieron. No se excluyeron sus datos en el análisis estadístico.

De los 25 decesos registrados durante el estudio, 6 fueron por enfermedad de causa no hepática, 4 por enfermedad hepática y en 15 casos la causa del fallecimiento fue desconocida o se trató de una muerte sin asistencia. De estos últimos casos, en la mayoría la sospecha de causa de muerte fue sobredosis.

## Características generales de la población a estudio

### Características demográficas

De los 333 pacientes estudiados, el 83.8 % fueron hombres.

La edad media al inicio del estudio fue de 47 años (DS de 6.213). En cuanto a la distribución por edad, el 88.2% de tenían una edad comprendida entre los 40 y 59 años.



Gráfica 1: Distribución por edad

### Situación virológica y prevalencia de infección activa

De los 333 usuarios de metadona con AcVHC positivos incluidos en el estudio, 206 tuvieron determinación de RNA cuantitativa o cualitativa positiva y 127 negativa.

De los usuarios con CV negativa, el 39.3% (50/127) fueron casos de hepatitis C curada por tratamiento recibido en el pasado con RVS y el 23.1% (77/127) fueron aclaramientos espontáneos.

La prevalencia de infección activa en pacientes portadores de anti-VHC en monoinfección con presencia de RNA fue del 61.86%.

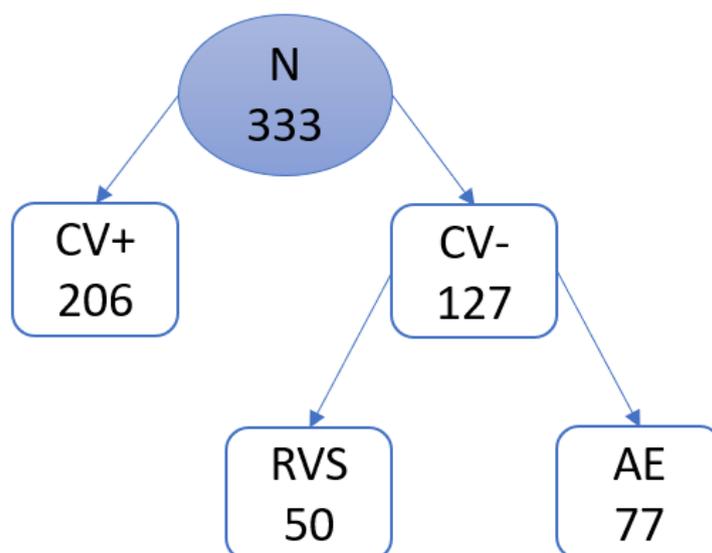


Figura 7: Algoritmo situación serológica de la población

### Seguimiento y acceso previo a tratamientos

El 40.2 % (134/333) de los individuos con AcVHC positivos no había sido nunca valorado previamente en una consulta de Aparato Digestivo.

Del 59.8% (199/333) de los pacientes que sí iniciaron control en consultas especializadas, el 62.8 % (125/199) perdió el seguimiento. Las causas de pérdida de seguimiento se detallan en la tabla 9:

#### CAUSAS DE PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO

	N	%
Inasistencia a consultas	69	55.2%
<i>Alta médica por CV negativa</i>	18	14.4%
Alta médica por otros motivos	13	10.4%
Causa desconocida	25	20%
<b>TOTAL</b>	<b>125</b>	<b>100%</b>

Tabla 9: Causas de pérdida de seguimiento

50 pacientes habían sido tratados en las consultas de digestivo en el pasado obteniendo una RVS. El 60 % (30/50) de estos pacientes había recibido terapias basadas en IFN y el 40% (20/50) con terapias libres de interferón.

## Comorbilidad psiquiátrica

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían diagnóstico de trastorno mental y del comportamiento debido al consumo de opioides asociado a síndrome de dependencia, codificado según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) como F11.22.

El 39% (130/333) de los UDI tenían, además del F11.22, al menos otro trastorno mental diagnosticado, es decir, cumplían criterios de patología dual. En la tabla 10 se muestran los diagnósticos y frecuencia de los trastornos mentales observados en esta cohorte.

<b>TRASTORNOS MENTALES</b>	<b>N</b>
Trastornos del comportamiento debidos a consumo de otros psicotrópicos (F10-19)	18
Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes	<i>Esquizofrenia (F20)</i> 13 <i>Trastorno delirante (F22)</i> 2
Trastornos del estado de ánimo	<i>Episodios maníacos (F30)</i> 4 <i>Trastorno depresivo (F32)</i> 9 <i>Trastorno distímico (F34)</i> 1
Trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos	<i>Trastorno fóbico de ansiedad (F40)</i> 2 <i>Trastorno obsesivo compulsivo (F42)</i> 2 <i>Trastorno de adaptación (F43)</i> 9
Trastornos de la personalidad y el comportamiento	<i>Trastorno paranoide (F 60.0)</i> 2 <i>Trastorno esquizoide (F60.1)</i> 6 <i>Trastorno de inestabilidad emocional (F 60.3)</i> 61 <i>Trastorno anancástico (F 60.5)</i> 2 <i>Trastorno dependiente (F 60.7)</i> 1
Otros trastornos	<i>Trastorno hipercinético (F 90)</i> 2 <i>Tics (F 95)</i> 1
<b>TOTAL</b>	<b>135</b>

Tabla 10: Trastornos mentales

## Tratamientos realizados durante el estudio

De los 206 pacientes con CV positiva al inicio del estudio, se realizó tratamiento a 179 pacientes (86.9% de la población con infección activa). El 67% (120/179) fueron tratados en Bitarte, mientras que el 33% (59/179) recibieron su tratamiento fuera del centro de adicciones (en consultas externas hospitalarias de Hepatología o Enfermedades Infecciosas, o en prisión en el caso de los pacientes que ingresaron durante el proyecto).

10 pacientes con CV positiva no fueron tratados a pesar de mantener un seguimiento regular en Bitarte. 9 de ellos manifestaron el deseo de no realizar tratamiento a pesar de haber completado el estudio y haber acudido a la consulta. En 1 de ellos se postpuso el tratamiento por hallazgo de Lesión Ocupante de Espacio (LOE) hepática en la ecografía de cribado, pero no se llegó a completar estudio diagnóstico por fallos de adherencia a realización de pruebas complementarias ni llegó a tratarse.

17 pacientes con CV positiva perdieron el seguimiento a lo largo del estudio sin llegar a tratarse. Los motivos de pérdida de seguimiento fueron en orden de frecuencia: fallecimiento pendiente de inicio de tratamiento (9), traslado de domicilio habitual (4), pérdida del seguimiento en programa Bitarte (4).

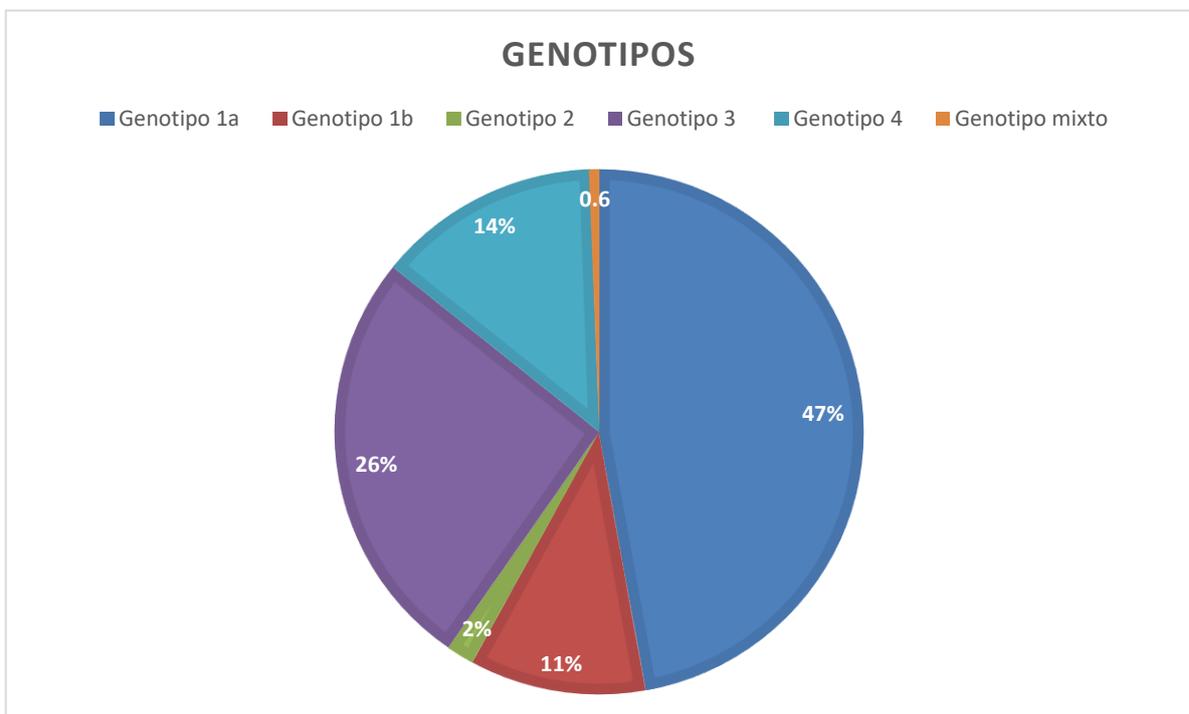
Las causas de pérdida por fallecimiento en pacientes con CV detectable fueron: muerte sin asistencia (4), postoperatorio complicado de resección de CHC (1), sobreingesta de tóxicos (1), reagudización de EPOC (1), carcinoma urotelial diseminado (1) y causa desconocida (1).

## Características clínicas de los pacientes con infección activa que han recibido tratamiento

### Distribución por genotipos

En 1.7% (3/179) de los pacientes que recibieron tratamiento, el genotipo fue desconocido, por utilizarse para la detección de la CV una técnica cualitativa.

En el 98.3% (176/179) el genotipo fue analizado, observándose la siguiente distribución por frecuencias:



Gráfica 2: Genotipos

En 1 paciente el genotipo fue mixto, compuesto de genotipos 3+4.

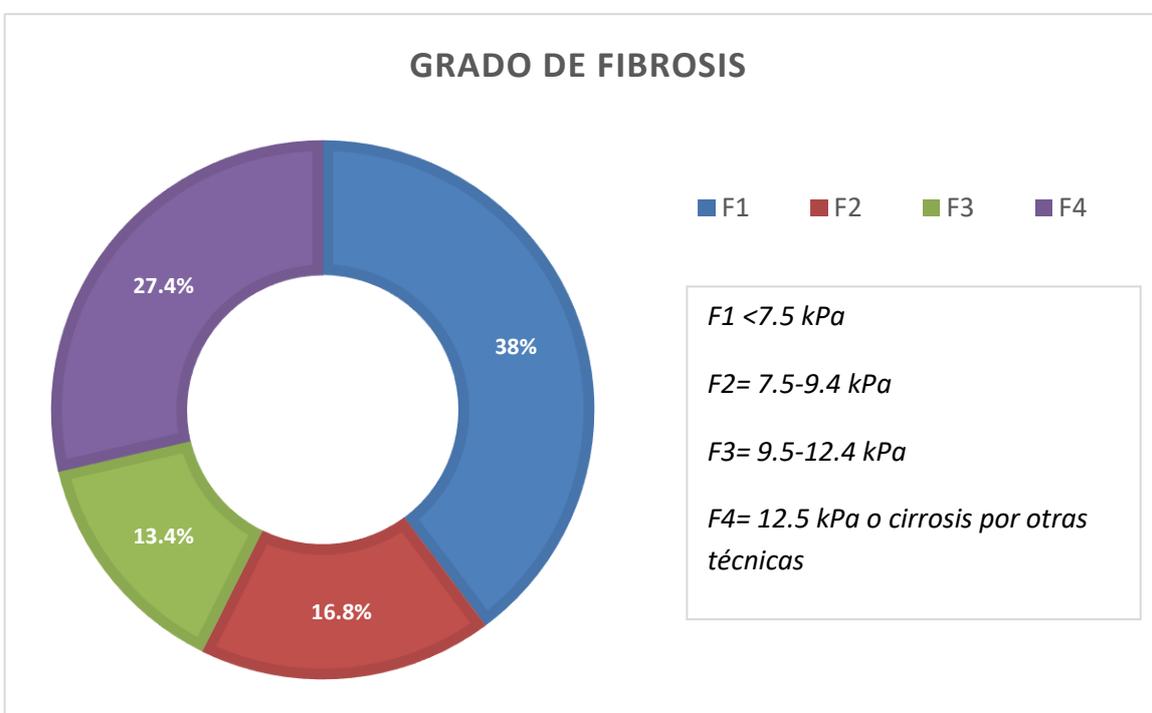
## Situación enfermedad hepática:

### Grado de fibrosis

La fibrosis fue medida por elastografía hepática, consiguiendo un resultado válido en el 92.7% (166/179) de los pacientes.

En el 7.3 % (13/179) restante la elastografía no fue valida por ausencia de ventana. Sin embargo, en 5 de estos 13 pacientes, el diagnóstico de fibrosis avanzada fue posible a través de la combinación de otras técnicas (datos analíticos, scores de fibrosis y pruebas de imagen).

El 40% de los pacientes obtuvo un grado de fibrosis avanzada (f3-F4). La distribución por grados de fibrosis se muestra en gráfica 3.



Gráfica 3: Grado de fibrosis

### Datos analíticos

Se registraron los datos de bilirrubina, albumina, INR, plaquetas y AFP. Se registraron los datos analíticos de 174 pacientes.

En la tabla 11 se muestran los valores normales de nuestro laboratorio y las medias de cada parámetro

	<i>Valores normales</i>	<i>N*</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 1.1	171	0.59	0.29
Albumina (g/l)	37-51	158	43.7	3.41
INR	0.8-1.2	163	1.02	0.11
Plaquetas	140-400 X 10 <sup>3</sup>	174	203.59 X 10 <sup>3</sup>	84.55 X 10 <sup>3</sup>
AFP (ng/ml)	≤ 8.5	139	3.23	3.33

*\*N calculada según los datos disponibles para cada variable  
M= Media; SD= Desviación estándar*

**Tabla 11: Parámetros analíticos**

Como indicador de presencia de HTP, el 22.9% (40/174) de los pacientes presentaba un valor de plaquetas ≤140.000.

En cuanto a los parámetros analíticos indicadores de función hepática, el 5.5 % (9/163) presentaba un INR >1.2, el 5.4% (8/158) una albumina <37 g/l y el 4.1% (7/171) una bilirrubina >1.1 mg/dl.

La AFP fue medida en 139 pacientes, hallándose por encima de 8.5 en 7.19% (10/139), sin objetivar lesiones ocupantes de espacio hepáticas.

### *Alteraciones ecográficas*

Se realizó ecografía abdominal previa al tratamiento en el 93.85% (168/179).

En 11 pacientes, el tratamiento fue prescrito a pesar de no tener realizada la ecografía.

En la siguiente tabla se describen las alteraciones observadas y su frecuencia.

<b>HALLAZGOS ECOGRÁFICOS</b>	<i>Frecuencia (N 168)</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
Esplenomegalia	28	16.7 %
Alteraciones portales	14	8.3%
Ascitis	1	0.6%
Nodularidad	20	11.9%
Esteatosis	40	23.8%
Otros signos de hepatopatía	29	17.3%
Ecografía sin alteraciones	36	21.4%

**Tabla 12: Parámetros ecográficos**

## **Presencia de otros factores de riesgo para desarrollo de enfermedad hepática**

### ***Infección por Virus de la Hepatitis B (VHB)***

Se registro la información serológica de 176 pacientes.

El 25.27 % (92/176) presentaba positividad para los AchBc, sin embargo, no se detectó ningún caso de hepatitis B activa con presencia de AgHBs y/o CV positiva.

### ***Consumo de alcohol***

Se registraron los datos de 157 pacientes.

El 28% (44/157) no consumía alcohol de manera activa.

El 53.5% (84/157) reconoció un consumo moderado de alcohol (<30gr/día en hombres o <20 gr/día en mujeres).

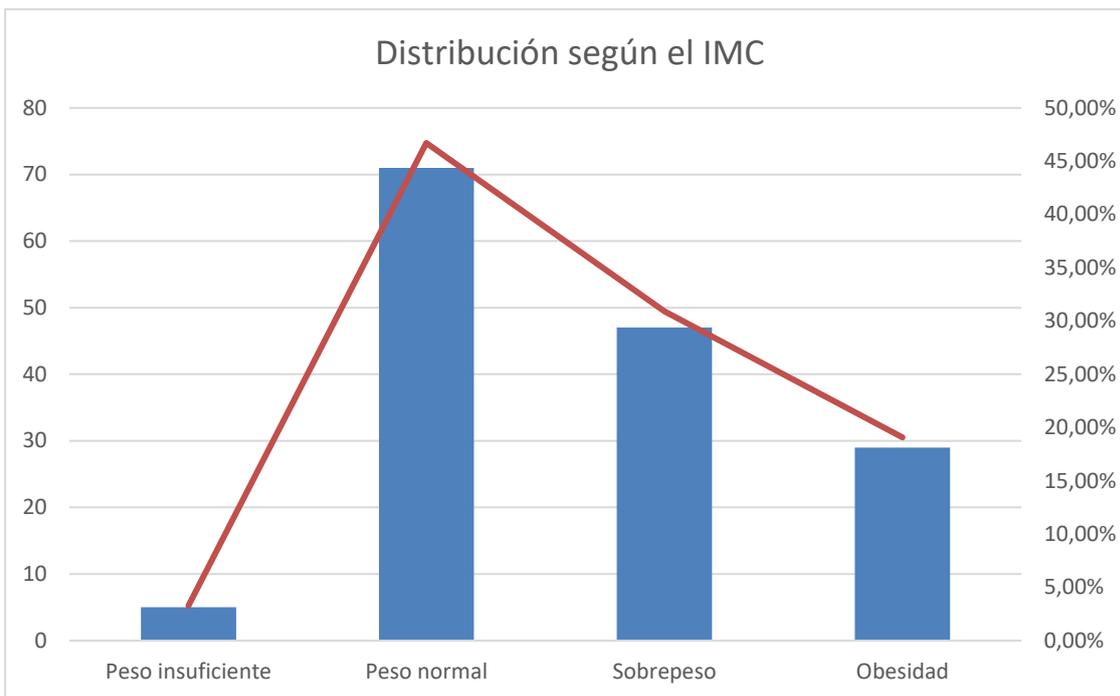
En el 18.5% (29/157) el hábito alcohólico fue considerado de riesgo.

### ***Presencia de sobrepeso/obesidad***

Se registraron los datos de 152 pacientes.

El 50% (76/152) de los pacientes tenía un IMC mayor de 25 y el 19% (29/152) presentaba algún grado de obesidad.

En la gráfica 4 se muestra la distribución de la población según su IMC:



Gráfica 4: IMC

### Relación de la existencia de otros factores de riesgo con el grado de fibrosis

Se realizó un estudio bivariado para determinar la asociación del grado de fibrosis con los diferentes factores de riesgo analizados.

Se comparó el grupo de fibrosis leve (F1-F2) con el grupo de fibrosis avanzada (F3-F4).

En el caso de la infección por VHB y el consumo de alcohol, no se observó una relación estadísticamente significativa entre el grado de fibrosis y la presencia del factor de riesgo.

En el caso del IMC, sin embargo, se compararon las medias en fibrosis leve y fibrosis avanzada, con una media del IMC de 24.4 en pacientes con fibrosis F1-F2, frente a una media de 26.1 en pacientes con F3-F4, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P= 0.039$ ).

En las tablas 13, 14 y 15 se muestran los resultados del análisis:

ALCOHOL	N		p
	Fibrosis leve (F1-F2)	Fibrosis avanzada (F3-F4)	
No	27	17	0.544
Consumo moderado	47	37	
Consumo de riesgo	14	15	

Tabla 13: Asociación alcohol-fibrosis

VHB	N		p
	Fibrosis leve (F1-F2)	Fibrosis avanzada (F3-F4)	
AcHBc-	44	36	0.641
AcHBc+	52	36	

Tabla 14: Asociación VHB-fibrosis

IMC	Media (M)		p
	Fibrosis leve (F1-F2)	Fibrosis avanzada (F3-F4)	
	24.56	26.15	0.039

Tabla 15: Asociación IMC-fibrosis 1

### Consumo activo de tóxicos

Se midió el consumo activo de tóxicos a través de análisis de orina, en concreto de cannabis, cocaína, anfetaminas y opioides. Se consideró consumo activo de drogas un resultado positivo en orina los 6 meses previos al inicio o durante el tratamiento.

El tóxico más frecuentemente consumido fue el cannabis hasta en el 63% de los UDI.

Se observó un consumo activo de heroína en el 39.2%. No fue investigada la vía de administración de la heroína.

En la tabla 16 se muestran en orden de frecuencia, el consumo activo de las diferentes sustancias:

TÓXICO	N*	%
Cannabis	149	63.1%
Opioides (heroína)	168	39.2%
Cocaína	167	31.7%
Anfetaminas	168	20.2%

\*n calculada según los datos disponibles para cada variable.

Tabla 16: Tóxicos en orina

## Tratamientos concomitantes

El 68.1% (122/179) de los pacientes tomaba al menos 1 fármaco de manera crónica, con una media de 2.2 medicaciones prescritas por persona (SD 2.22).

De los pacientes con tratamientos crónicos el 56.5% (69/122) tomaba  $\geq 3$  fármacos y el 23.8 % (29/122) cumplía criterios de polimedicación según la definición de la OMS (172), con un consumo de  $\geq 5$  fármacos.

El grupo farmacológico más frecuentemente prescrito fueron las benzodiazepinas y sus derivados en el 81.6% (100/122), siendo el clonazepam la benzodiazepina más frecuentemente consumida en el 40% (40/100). El segundo grupo terapéutico más recetado fue el de los antidepresivos en un 40.2% (49/122) y el tercero los antipsicóticos en un 17.2% (21/122).

## Alteraciones psicopatológicas medidas a través de test psicométricos antes y después del tratamiento

Se realizaron test psicométricos y de calidad de vida a 135 pacientes antes del inicio del tratamiento con AAD. A 57 de estos pacientes se les repitieron los formularios pasado al menos 1 año desde la curación de la hepatitis C.

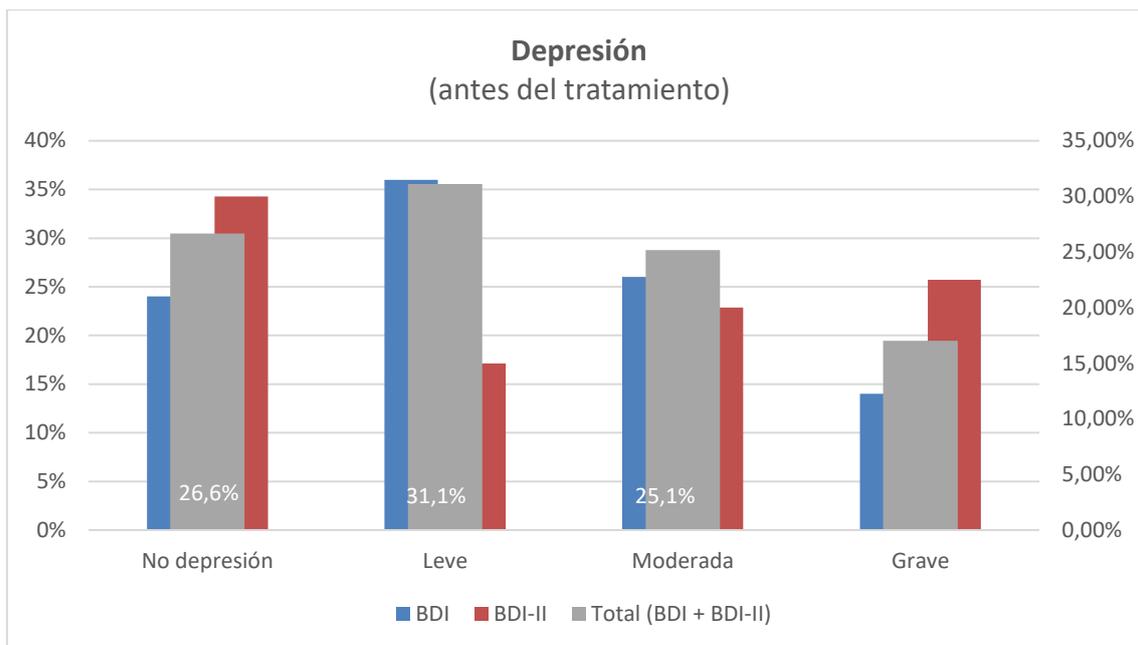
### Depresión

Para la valoración previa al tratamiento se realizó la versión BDI clásica en 100 pacientes y la versión BDI-II en 35 pacientes.

Según el cuestionario BDI realizado a 100 pacientes, el 28% (28/100) no presentaba ningún grado de depresión (puntuación  $\leq 9$ ); el 38 % (38/100) presentaba un grado leve (puntuación 10-17); el 26% (26/100) un grado moderado (puntuación 18-28) y el 14% un grado grave (puntuación  $\geq 29$ ). La media de puntuación con esta prueba fue de 17.6 y mediana de 16 (DS 10.76).

En cuanto a los 35 pacientes a los que se les realizó la versión BDI-II del cuestionario, el 34.3% (12/35) no presentaba depresión (puntuación  $\leq 13$ ), el 17.1% (6/35) presentaba un grado leve de depresión (puntuación 14-19), el 22.8% (8/35) un grado moderado (puntuación 20-28) y el 25.7% (9/35) un grado grave (puntuación  $\geq 29$ ).

En la gráfica 5 se presentan la frecuencia de cada grado de depresión teniendo en cuenta las diferentes escalas y la combinación de ambas. El 73.4% de los pacientes presentaba algún grado de depresión al inicio del estudio.



**Gráfica 5: Grados de depresión pre-tratamiento**

Para la valoración de los cambios en la escala de depresión tras la curación de la infección, se utilizó exclusivamente la escala BDI-II, siendo realizado el test en 55 pacientes.

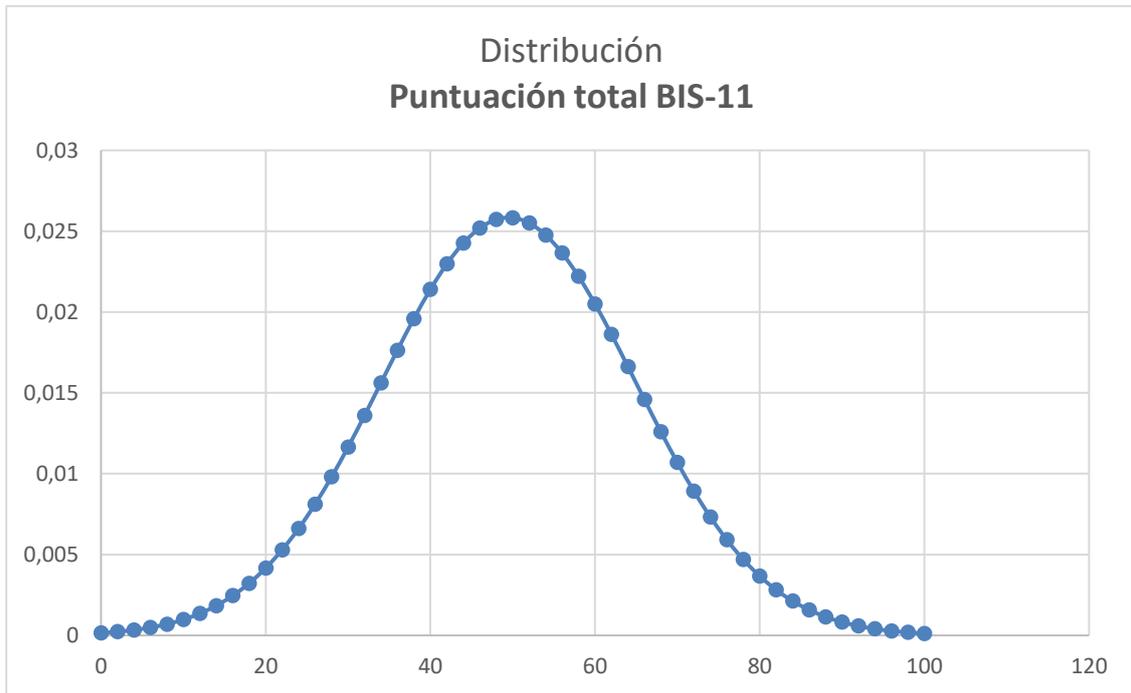
Según la escala BDI-II, el 58% (32/55) no tenía depresión, el 14.5% (8/55) mostraba una depresión leve, el 16.36 (9/55) depresión moderada y el 10.9 % (6/55) depresión grave.

Dado que, a pesar de la similitud en el planteamiento de las preguntas de ambos formularios, los ítems difieren en cuanto a su redacción en las diferentes versiones, se decidió no realizar la comparación estadística de los resultados antes y después del tratamiento.

### *Impulsividad*

Se registraron las puntuaciones de las subescalas, así como la puntuación total del cuestionario.

Se realizó el test previo al tratamiento en 134 pacientes. En la gráfica 6 se representa la distribución normal de la puntuación total de la escala y en la tabla 17, los resultados de cada una de las subescalas.



Gráfica 6: Distribución escala BIS-11

<b>BIS-11 pretratamiento</b>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>DS</i>	<i>P25</i>	<i>P50</i>	<i>P75</i>
Cognitiva	14.9	14	5.232	10	14	18
Motora	14.6	14.5	6.823	9	14.5	19
No planeada	20.5	20	6.408	16	20	26
Total BIS-11	49.5	48	15.436	38	48	60.2

Tabla 17: BIS-11 pretratamiento

Se realizó la prueba T de muestras emparejadas de los resultados de las escalas antes y después del tratamiento en 55 pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total de la escala, ni en ninguna de las subescalas. La tabla 18 muestra las diferencias de medias pre y postratamiento obtenidas con el test BIS-11.

	<i>M pre</i>	<i>M post</i>	<i>p</i>
Cognitiva	14.3	14.5	0,803
Motora	15.4	14.8	0,513
No planeada	21.5	20.2	0,077
Total BIS-11	51.3	49.9	0,427

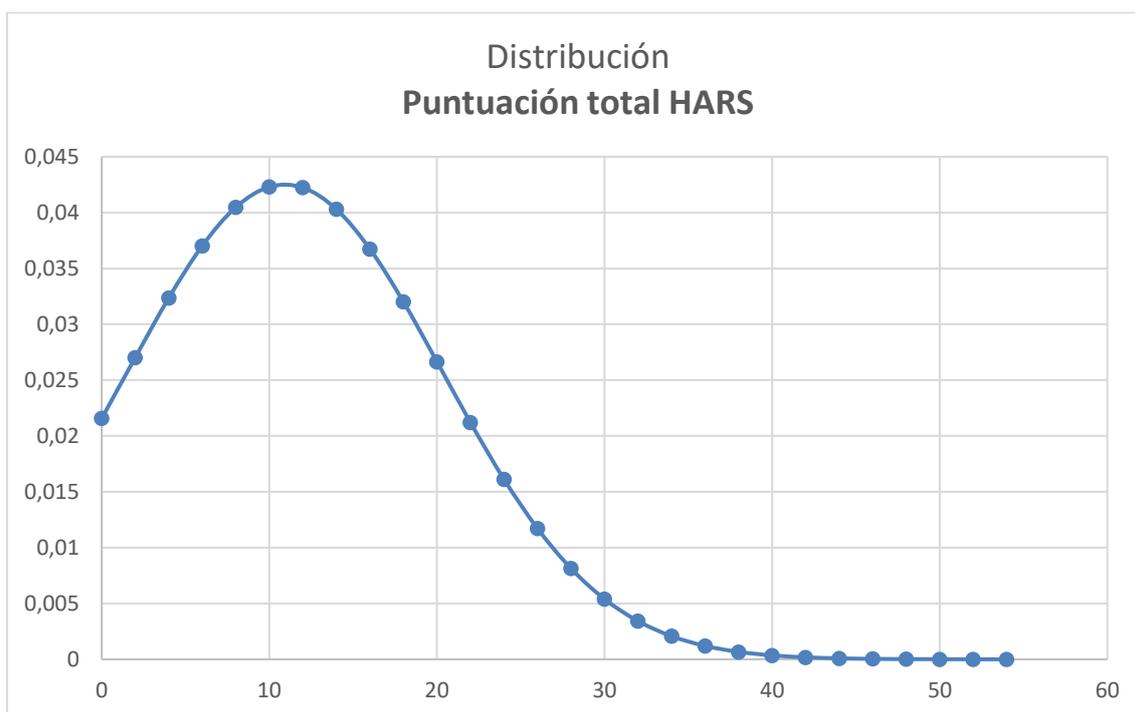
Tabla 18: BIS-11 pre y postratamiento 1

### Ansiedad:

Se recogieron los resultados válidos de 133 pacientes antes del tratamiento.

El 64,6% (86/133) obtuvo una puntuación total superior a 5 en la escala, indicativa de presencia de ansiedad. El 33.1% (44/133) obtuvo una puntuación  $\geq 14$  puntos.

En la gráfica 7 se representa la distribución normal de la puntuación total de la escala y en la tabla 19, los resultados de cada una de las subescalas.



Gráfica 7: Distribución escala HARS

<b>HARS pretratamiento</b>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>DS</i>	<i>P25</i>	<i>P50</i>	<i>P75</i>
Ansiedad psíquica	6.9	6	5.649	2	6	12
Ansiedad somática	4	3	4.479	0	3	7
Total HARS	10.9	8	9.384	3	8	17

Tabla 19: HARS pretratamiento 1

Se realizó la prueba T de muestras emparejadas de los resultados de las escalas antes y después del tratamiento en 57 pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total de la escala, ni en ninguna de las subescalas. La tabla 20 muestra las diferencias de medias pre y postratamiento obtenidas con el formulario de Hamilton.

	<i>M pre</i>	<i>M post</i>	<i>p</i>
Ansiedad psíquica	5,8	5,5	0,697
Ansiedad somática	3,9	4,1	0,920
Total HARS	9,7	9,5	0,883

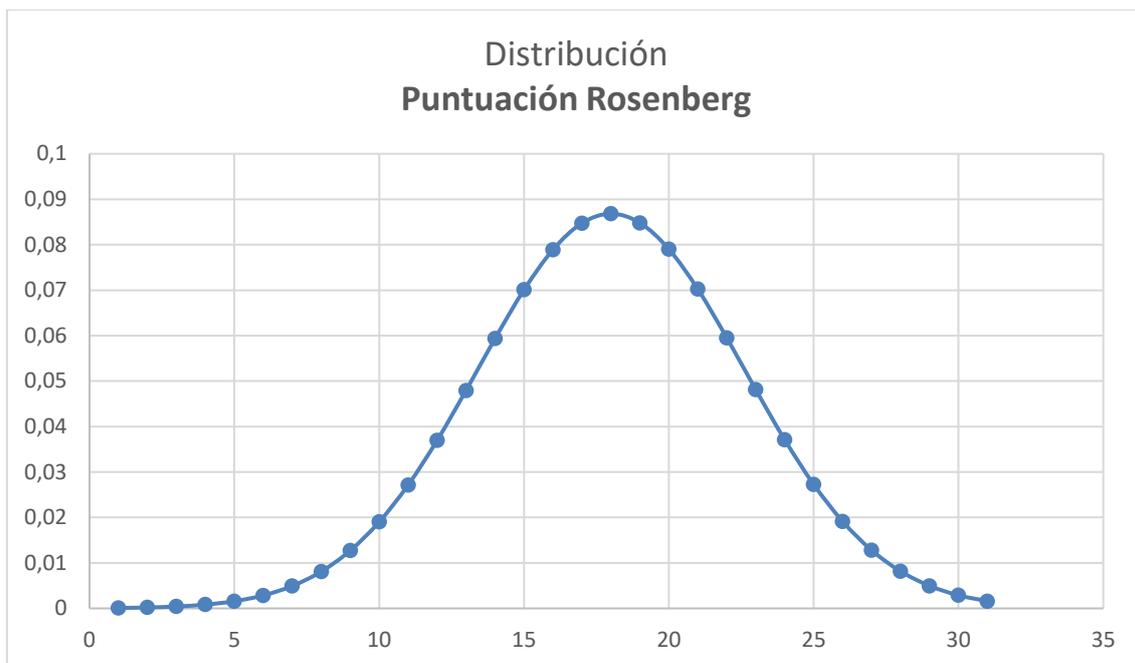
Tabla 20: HARS pre y postratamiento 1

### **Autoestima:**

Se realizó el test a 134 pacientes antes del tratamiento.

La media de puntuación fue de 27.01 y la mediana de 27, con una DS de 4.596. El 38.8% (52/134) obtuvo una puntuación en la escala de  $\leq 25$ , altamente sugestiva de baja autoestima.

En la gráfica 8 se representa la distribución normal de la puntuación total de la escala, antes del tratamiento.



Gráfica 8: Distribución Rosenberg

Se realizó la prueba T de muestras emparejadas de los resultados de las escalas antes y después del tratamiento en 55 pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total de la escala. La tabla 21 se muestra las diferencias de medias pre y postratamiento obtenidas con una escala de Rosenberg.

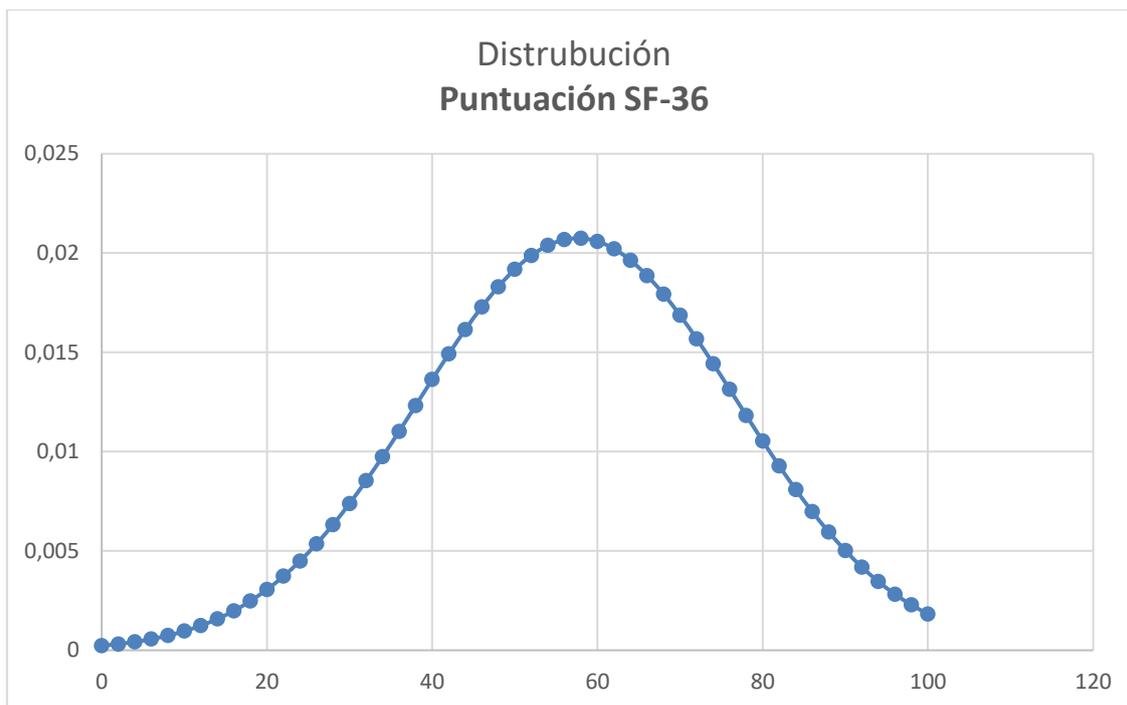
	<i>M pre</i>	<i>M post</i>	<i>p</i>
Escala de Rosenberg	26,7	27,3	0,270

Tabla 21: Rosenberg pre y postratamiento 1

### Calidad de vida.

A pesar de que 134 pacientes cumplimentaron el cuestionario, se recogieron los datos válidos del cuestionario completo únicamente en 128.

En la gráfica 9 se representa la distribución normal de la puntuación total de la escala y en la tabla 21, los resultados totales y de cada una de las dimensiones.



Gráfica 9: Distribución SF-36

<b>SF-36</b>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>DS</i>	<i>P25</i>	<i>P50</i>	<i>P75</i>
<b>pretratamiento</b>							
Función física	133	74.9	85	24.5	60	85	95
Rol físico	132	64.4	75	40.6	25	75	100
Dolor corporal	132	64.6	67.5	30.3	45	67.5	100
Salud general	131	42.8	45	16.5	30	45	55
Vitalidad	130	47.1	50	18.2	35	50	60
Función social	129	59.8	67.5	28.4	42.5	67.5	80
Rol emocional	132	63.6	66.6	40.9	33.3	66.6	100
Salud mental	130	54.5	52	20.3	44	52	68
Transición de salud	134	47.4	50	25.9	25	50	50
Total SF-36	128	57.6	60.3	19.2	42.3	60.35	74.12

Tabla 21: SF-36 pretratamiento

Se realizó la prueba T de muestras emparejadas de los resultados de las escalas antes y después del tratamiento en 57 pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total de la escala ni individualmente en ninguna de las dimensiones. La tabla 22

muestra las diferencias de medias pre- y postratamiento obtenidas mediante el cuestionario de salud SF-36.

	<i>M pre</i>	<i>M post</i>	<i>p</i>
Función física	73,4	77,8	0,108
Rol físico	67,8	66,6	0,808
Dolor corporal	64,6	66,1	0,720
Salud general	43,3	46,9	0,144
Vitalidad	46,9	50,4	0,213
Función social	61,8	63,2	0,757
Rol emocional	69,1	64,3	0,447
Salud mental	56,6	57,2	0,829
Total SF-36	58,6	60,8	0,405

Tabla 22: SF-36 pre y postratamiento

## Tratamiento de la hepatitis C

### Pautas de tratamiento

En la tabla 23 se resumen las pautas de AAD utilizadas y su frecuencia:

<b>PAUTA DE TRATAMIENTO</b>	<i>N</i>	<i>%</i>
<i>Glecaprevir/Pibrentasvir</i>	131	73.18
<i>Sofosbuvir/Velpatasvir +/-RBV</i>	26	14.52
<i>Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +/- Dasabuvir +/- RVB</i>	15	8.37
<i>Sofosbuvir/Daclatasvir +/- RBV</i>	3	1.67
<i>Elbasvir/Grazoprevir +/- RBV</i>	2	1.11
<i>Sofosbuvir/Ledipasvir</i>	1	0.55
<i>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir</i>	1	0.55
<b>TOTAL</b>	<b>179</b>	

Tabla 23: Pautas de tratamiento

### Efectos adversos

Se reportaron efectos adversos (EA) derivados del tratamiento con AAD en un 22.3% (40/179) de los casos, ninguno de los cuales fue considerado EA grave que obligase a la discontinuación del tratamiento.

15 pacientes manifestaron 2 EA y 3 pacientes 3 EA.

Los EA observados por orden de frecuencia se describen en la tabla 24.

<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	<i>N</i>	<i>%</i>
Astenia	23	39.6
Cefalea	11	18.9
Nauseas o vómitos	4	6.9
Prurito	3	5.22
Irritabilidad	3	5.2
EA dermatológicos	3	5.2
Dolor abdominal	3	5.2
Ansiedad/Insomnio	2	3.4
Mareo	2	3.4
Problemas de memoria	1	1.7
Mialgias	1	1.7
Diarrea	1	1.7
Anemia	1	1.7
TOTAL	58	

**Tabla 24: Efectos adversos**

### **Tasa de curación**

Se definió la RVS como la determinación de una CV negativa a partir de la semana 12.

19 pacientes no se realizaron control de CV tras la finalización del tratamiento, por lo que su situación serológica actual se desconoce.

De los 160 pacientes en los que se realizó determinación de la CV a partir de semana 12 postratamiento, 155 pacientes presentaron CV negativa con una tasa de curación de la infección de 96.9%. De los 5 pacientes en los que no se consiguió la curación de la infección, 3 admitieron fallos de adherencia durante el tratamiento.

## Reinfecciones

Se consideró reinfección una CV positiva tras alcanzar RVS.

Para determinar presencia de reinfección, se ofreció la realización de nuevo control analítico con CV al año de la curación, obteniendo información analítica únicamente en el 48% (86/179) de los pacientes tratados.

No se registró ningún caso de reinfección.

## 8.DISCUSIÓN

### Epidemiología y situación de enfermedad hepática

La población UDI de Gipuzkoa, con una media de edad de 47 años al inicio del estudio en 2016, es una población en un 80% compuesta por hombres, con una edad comprendida, en la gran mayoría de los casos, entre los 40 y los 60 años. Forman parte de una población que rondaba la adolescencia tardía-inicio de la juventud en los años de mayor auge de consumo de heroína inyectada en Euskadi.

Al inicio del estudio, era una población infradiagnosticada, con una prevalencia de anti-VHC del 73% y una prevalencia de infección viral activa en mono infección en portadores de anticuerpos mayor del 60%. Tanto la tasa de positividad de anticuerpos observada, como la presencia de viremia en portadores de anti-VHC han sido las previsibles, teniendo en cuenta los datos epidemiológicos globales estudiados en población UDI (25) (31) (173) (174). Ésto supone que la prevalencia de anti-VHC en población vulnerable como los UDI llega a ser hasta 50 veces más alta que en la población general.

En un estudio llevado a cabo en Viena (Austria), en una población de pacientes con diagnóstico de dependencia a opiáceos en seguimiento en consultas externas de psiquiatría, con características clínicas similares a las de nuestra serie, se estimó una prevalencia de anti-VHC en torno al 80%, y una prevalencia de infección activa en portadores de anticuerpos del 66% (175). En otro estudio epidemiológico llevado a cabo en un centro de tratamiento de adicciones en Bélgica, la prevalencia de RNA en pacientes con anticuerpos fue del 67% (176). Ambos estudios muestran prevalencias discretamente superiores a la hallada en nuestra población, teniendo en cuenta que los 2 estudios fueron publicados en la primera década del siglo XXI, en la era del IFN.

En cuanto a la prevalencia de genotipos, el genotipo más frecuentemente observado en nuestros pacientes ha sido el genotipo 1 en un 58% de los casos (con predominancia del genotipo 1a), seguido del genotipo 3 en un 26% de los pacientes y el genotipo 4 en un 14%. La distribución de genotipos difiere de la población general europea no UDI, donde predomina el genotipo 1b. Estas diferencias se explican, sobre todo, por la expansión del genotipo 3 entre pacientes que contrajeron el VHC a través del consumo de drogas inyectables, así como la presencia de genotipos mixtos (177). Nuestros datos epidemiológicos son comparables con diferentes series publicadas en población UDI en diferentes territorios españoles (178) (179).

El 40% de nuestros pacientes tenían fibrosis significativa (F3-F4), la mayoría sin un seguimiento médico de su enfermedad hepática y más del 20% trombopenia como indicador de presencia de HTP significativa.

En el análisis de posibles factores de riesgo asociados a la hepatopatía, hallamos una alta prevalencia de consumo de alcohol, siendo éste de riesgo en el 18% de los UDI. Más del 70% reconoció algún grado de consumo de alcohol. Este consumo, sin embargo, no parece estar relacionado con el grado de fibrosis hepática en nuestra serie. Esto puede deberse al hecho de no haber estratificado por gramos el consumo de alcohol o a no haber tenido en cuenta el consumo pasado y solo haber registrado el hábito actual. En cuanto a la alta prevalencia de

consumo observado, nuestro resultado es consistente con diferentes estudios realizados en población en TSO, donde la prevalencia del consumo problemático de alcohol se sitúa en torno al 30%, con un consumo moderado en aproximadamente el 50% de los UDI usuarios de metadona (180).

En el estudio del IMC, hallamos una alta tasa de sobrepeso ( $IMC \geq 25$  %) presente en el 50% en los UDI con VHC, alcanzando la obesidad ( $IMC \geq 30$ ) en cerca del 20%.

Aunque clásicamente se ha relacionado el infrapeso con el consumo de activo de heroína (181), en los pacientes en TSO, con etapas estables de abstinencia, esto no ocurre. De hecho, las tasas de sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ) en esta población en concreto se sitúan por encima del 40% (182). Se ha sugerido que la activación de los receptores opioides mu podría tener relación en la presencia de sobrepeso, por sus efectos en la ingesta d de glucosa y en el control glucémico (183). En la población UDI activa sin terapia sustitutiva, la prevalencia de sobrepeso es menor, situándose en torno al 30%, siendo lo más frecuente el normopeso (184).

La obesidad, se ha relacionado con la presencia de inflamación hepática y con el desarrollo de fibrosis (185). Por otro lado, la presencia de esteatosis hepática, también se ha relacionado directamente con la infección por el VHC, siendo más frecuente que en la población general y en otras etiologías de hepatopatía como la hepatitis B. IMCs más altos, el consumo de alcohol o el genotipo 3 se han asociado con el grado de esteatosis (186).

El sobrepeso, además de haber resultado frecuente en nuestra serie, se ha relacionado directamente con la presencia de fibrosis avanzada, presentándose como un potencial factor de riesgo con implicación directa en la evolución y pronóstico de la enfermedad hepática. Los datos sugieren que un IMC por encima de 26, puede relacionarse con el riesgo de progresión. de la fibrosis.

En el caso de la hepatitis B, no encontramos relación entre la presencia de anticuerpos anti-core con el grado de fibrosis, si bien es verdad, que no detectamos ningún caso de hepatitis C activa con presencia de antígenos de superficie o CV detectable.

## **Características de la población y barreras de acceso a la salud**

A pesar de la alta prevalencia observada en nuestra serie, el seguimiento activo en consultas especializadas era llamativamente escaso al inicio del estudio, así como la cantidad de pacientes que se había sometido a tratamiento frente a la hepatitis C en el pasado.

A través del análisis retrospectivo inicial, hallamos un alto porcentaje de pacientes, que a pesar de estar etiquetados de portadores de anti-VHC, nunca había sido derivado a consultas de hepatología. Además, en aquellos pacientes en los que en algún momento de su evolución habían llegado a tener el contacto con la atención especializada, más del 60% perdió el seguimiento fundamentalmente por fallos de adherencia.

El circuito de atención que clásicamente se utilizaba en nuestro hospital para la valoración de pacientes con infección por VHC era igual para todos y no tenía en cuenta las características de cada población concreta. Para que un paciente llegase a recibir tratamiento, tenía que pasar por, al menos, 6 pasos en la escala de atención médica:

1. Valoración por el médico de atención primaria con serología positiva para VHC (normalmente anti-VHC)
2. Derivación al especialista
3. Valoración presencial en consultas de hepatología
4. Realización de otras pruebas (analítica completa con RNA y genotipado, ecografía abdominal y elastografía hepática)
5. Prescripción del tratamiento con los resultados de las pruebas
6. Dispensación del tratamiento en farmacia hospitalaria

A esto hay que sumarle, las posteriores consultas de seguimiento y confirmación de la curación con RNA negativo a las 12 semanas tras la finalización de tratamiento.

En circuitos similares al nuestro, como es el caso del que describen en Carolina del Sur en EE.UU., la pérdida de seguimiento fue progresiva con cada paso que tenía que dar el paciente en la cascada de salud, registrando una pérdida de seguimiento similar a la de nuestra serie, donde, de todos los pacientes derivados a consultas, el 62% no llegó a recibir el tratamiento (152). En otro centro de Nueva York donde se analizaron las principales barreras para el tratamiento de la hepatitis C en población general con infección confirmada, la tasa de tratamiento fue únicamente del 20%, observándose como principal barrera la pérdida de seguimiento por fallos de adherencia en un 67% (187).

No hay que olvidar que el sistema de salud en EE. UU. difiere al sistema público europeo occidental, por lo que hay que tener cuenta en los resultados la barrera financiera, que no existe en países como el nuestro. De hecho, en estudios Europeos, la tasa de tratamiento en población general con infección activa por VHC es mayor que en las series americanas, y, aunque el diseño de los circuitos de cuidado influyen, esto ocurre sobre todo y en concreto en poblaciones vulnerables como los UDI (188).

Esto ocurre por la complejidad de los circuitos para acceder a los cuidados de salud, aunque también existen otras barreras características de la población, como el consumo activo de drogas, la comorbilidad psiquiátrica, con especial impacto de la depresión o el miedo tanto por parte del paciente como de los sanitarios a las interacciones farmacológicas y EA (150) (188).

El consumo activo de tóxicos fue medido y monitorizado en nuestros pacientes a lo largo del tratamiento a través de análisis rutinarios de orina, hallando un consumo activo mayor del 60% de drogas como el cannabis. El consumo de heroína en concreto fue detectado en 4 de cada 10 individuos que realizó el tratamiento, a pesar de llevar un seguimiento regular en el centro de adicciones y una pauta estable de metadona.

La prevalencia de consumo activo de drogas en nuestros pacientes es algo superior que el registrado en otros estudios. Por ejemplo, en el ensayo clínico C-EDGE CO-STAR, donde se ensayó la combinación Elbasvir–Grazoprevir en personas bajo TSO, se observó un consumo

activo de al menos alguna droga en el 59%, con un consumo activo de heroína del 21%. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la RVS entre los consumidores activos de drogas y los no consumidores (189).

No parece que el consumo *per se* influya en la respuesta al tratamiento, al menos en la era de los AAD. En el ensayo clínico SIMPLIFY, donde se estudió la combinación sofosbuvir- velpatasvir en concreto en consumidores activos de drogas inyectables, se observó una tasa de RVS del 96%, concluyendo que el consumo activo de drogas no redujo la efectividad del tratamiento (190). En un estudio llevado a cabo en el este de Escocia en la era del IFN, se compararon de manera retrospectiva las tasas de RVS en pacientes tratados en vida real, comparando paciente UDI frente a pacientes sin pasado de consumo de drogas sin observarse diferencias significativas, sin embargo, la tasa de RVS en consumidores activos de drogas inyectables si resultó discretamente inferior (191).

Sin embargo, el consumo activo de drogas se ha relacionado con peores resultados a la hora de tratar de manera efectiva la infección por hepatitis C en estudios de vida real, tanto en tratamientos basados en IFN como en el caso de los AAD. Esto ocurre, sobre todo, cuando se compara población UDI con personas que nunca han consumido drogas y parece que estos cambios están fundamentalmente relacionados con fallos de adherencia (192). No se puede olvidar tampoco la barrera que impone el propio sistema de salud y en especial la reticencia de los sanitarios a la hora de tratar la hepatitis C en consumidores activos. En una encuesta realizada a 108 asistentes del Liver Meeting® de la AASLD de 2014 y que trataban hepatitis C en su práctica clínica habitual, solo el 15% de los encuestados estaba predispuesto a tratar con AAD a UDI con consumo activo de drogas inyectables (193).

Además del consumo activo de tóxicos, hemos observado un elevado consumo de alcohol en nuestra población. Aunque éste solo se ha considerado de riesgo en un 19%, más de un 70% de los UDI admitió un consumo regular de bebidas alcohólicas.

El trastorno por consumo de alcohol también ha demostrado ser una barrera para el acceso a tratamientos. En una amplia cohorte francesa de cerca de 25.000 UDI en TSO (ANRS-FANTASIO study), se observó un menor acceso tanto a las terapias con IFN como a los AAD en aquellos UDI con dependencia a alcohol no tratada (194).

En cuanto a la otra gran barrera en este colectivo, la patología psiquiátrica, en nuestro estudio hasta un 39% de los pacientes tenía, antes de nuestra valoración, un diagnóstico psiquiátrico de patología dual, con coexistencia de más de un trastorno mental y más de la mitad consumía psicofármacos.

Cuando analizamos, sin embargo, la presencia de alteraciones psicopatológicas a través de test psicométricos en aquellos pacientes con infección activa, observamos que la prevalencia de trastornos como la depresión o la ansiedad eran más frecuentes de lo que esperábamos al inicio del estudio. Más del 70% de individuos presentaba algún grado de depresión y cerca del 65% ansiedad.

La depresión en concreto, se ha relacionado con los tratamientos clásicos a base de IFN incluso con otras indicaciones médicas (195) (196), con el consumo de diferentes drogas como el alcohol

o los narcóticos, independientemente de la situación serológica (197) (198) y con la propia infección por el VHC (57). Johnson y cols. analizaron la presencia de depresión en usuarios de drogas, y aunque hallaron diferencias significativas con tasas mayores de depresión en pacientes VHC positivos frente a los VHC negativos, la prevalencia de depresión en no infectados también resultó muy alta (59).

Observamos también bajas tasas de autoestima y de percepción de CVRS en los test psicométricos realizados nuestros pacientes antes del tratamiento. Múltiples estudios han analizado el impacto de la infección por el VHC en la CVR, relacionado la propia infección con inferior percepción de la calidad de vida en comparación con personas no infectadas (199)

Por último, aunque no diseñamos el estudio para la valoración en el ámbito social de los participantes, y no lo registramos de manera protocolizada, también hallamos un gran número de personas itinerantes y transeúntes, con controles irregulares incluso en el centro de adicciones, así como reincidentes penitenciarios, con múltiples ingresos en prisión que nos dificultaron el seguimiento. Contabilizamos, asimismo, múltiples pérdidas debidas fundamentalmente a decesos, no solo en el grupo con infección activa, sino también en el grupo de UDI con CV negativa. En más del 50% de las situaciones, fueron casos de muerte sin asistencia, con alta sospecha de sobredosis como causa del fallecimiento.

Resumiendo, la población UDI es una población que se caracteriza por una alta prevalencia de enfermedades transmisibles como la hepatitis C y al mismo tiempo múltiples barreras para acceder a su tratamiento. Además de las dificultades que el diseño del propio sistema de salud genera en la adherencia, las características psicosociales, la comorbilidad psiquiátrica o los problemas de adicciones no ayudan a fortalecer el seguimiento médico de estos pacientes. Por otra parte, la enfermedad hepática avanzada es frecuente y habitualmente infradiagnosticada. Todo esto, hace imprescindible la necesidad de estrategias para garantizar el cuidado y acceso a tratamientos en UDI.

## **Desarrollo de la nueva estrategia de enlace**

El diseño y la puesta en marcha de la nueva estrategia de enlace se han llevado a cabo en total colaboración con el personal del centro de adicciones, donde tanto en psiquiatra como la psicóloga clínica han sido el pilar del proyecto y el nexo entre los pacientes y la unidad de hepatología. Se ha desarrollado la estrategia teniendo en cuenta el funcionamiento y las dinámicas del centro de adicciones, haciendo coincidir nuestra consulta con las agendas de Bitarte, todo ello con el objetivo de generar el menor impacto posible en los pacientes, e intentando asegurar una buena adherencia.

Experiencias en otros países como Suiza o Reino Unido han demostrado que estrategias adaptadas para proporcionar cuidados sociosanitarios en consumidores de drogas y llevadas a cabo “bajo un mismo techo” y en unidades de Atención Primaria son efectivas incluso en tratamientos con mayores EA como el IFN (200) (201). De hecho, en otras enfermedades transmisibles en grupos vulnerables como el VIH, estas estrategias están más generalizadas y, en

concreto, los programas de reducción de daños como la TSO, han demostrado ser herramientas útiles no solo en la adherencia (202) (203), así como en la efectividad a largo plazo de los tratamientos antivirales (204).

Nosotros, asesorados por los especialistas del centro, optamos por la TDO como herramienta para reforzar el cumplimiento terapéutico, individualizando cada caso y aprovechando la periodicidad de dispensación de metadona establecida para cada paciente para entregar y dosificar los fármacos antivirales. La TDO nos ha ayudado a detectar fallos de adherencia y monitorizar los eventuales EA. Aunque no hemos utilizado ninguna herramienta en concreto para cuantificar la adherencia al tratamiento, el equipo de enfermería del centro, gracias a esta estrategia, fue capaz de detectar de manera sencilla y rápida las faltas de cumplimiento a la hora de recoger el fármaco y contactar al paciente de manera precoz. Además, la tasa de RVS conseguida tras el tratamiento sugiere que la adherencia fue suficiente y adecuada.

Las terapias directamente observadas, han sido clásicamente testadas en otras enfermedades infecciosas como la TBC y especialmente en el VIH, donde han demostrado eficacia sobre todo en la adherencia, aunque también se ha relacionado con mejor respuesta al tratamiento (205). Sin embargo, la experiencia hasta la fecha en hepatitis C es limitada. Nuestro estudio no se diseñó para valorar la efectividad de esta estrategia, sin embargo, nuestra sensación subjetiva es que ayudó en la adherencia y mantuvo el contacto entre el personal de enfermería del centro y los pacientes, ayudando a solventar dudas y a monitorizar los efectos adversos.

## Efectividad del proyecto

Se ha obtenido una alta aceptación y participación por parte de los usuarios metadona en seguimiento por Bitarte. Únicamente 9 de ellos declinaron participar en el proyecto o se negaron a realizar la analítica al inicio del estudio. De los pacientes que decidieron participar y en los que se confirmó la infección activa, se ha tratado al 86%. En la mayoría de los pacientes no tratados el motivo fue la pérdida de seguimiento o el fallecimiento antes del tratamiento. 8 pacientes no quisieron tratarse a pesar de conocer la infección.

En otros proyectos europeos dirigidos a población consumidora de drogas, las tasas de participación varían en función de las estrategias de enlace. En Alemania, por ejemplo, a través del proyecto DUTCH-C (*The drug users treatment for chronic hepatitis-C project*) obtuvieron una alta tasa de participación, del 90% (206). En el ensayo INTRO-HCV, llevado a cabo en diferentes centros de metadona noruegos para el tratamiento con AAD en UDI, el 11% de los pacientes declinó participar en el estudio. Sin embargo, entre los que decidieron participar, la tasa de tratamiento fue del 98% en aquellos pacientes randomizados al grupo de cuidados integrados (207).

La tasa de curación conseguida con la intervención ha sido superior al 96%, libre de EA que hayan requerido suspender los AAD. La RVS es similar a las publicadas con los mismos AAD en población general no UDI (208) (209) (210), por lo que factores como la comorbilidad

psiquiátrica, tratamientos concomitantes o el consumo activo de drogas no ha supuesto un descenso en la efectividad del tratamiento en nuestra serie.

La tasa de curación nos sugiere que se consiguió una buena adherencia al tratamiento. Estudios que han analizado la relación entre los diferentes patrones de adherencia y la RVS, sugieren que la adherencia impacta directamente y de manera significativa en la respuesta al tratamiento. En el ensayo clínico PREVAIL, llevado a cabo en 3 centros de metadona en el Bronx en Nueva York, compararon el tratamiento estándar autoadministrado con la TDO a través de blíster electrónicos, observando una mejor tasa de RVS en pacientes que cumplieron mejor el tratamiento (211). En estudios de vida real en el mismo perfil de paciente, las tasas de RVS son algo menores. En un estudio llevado a cabo en Toronto con pacientes consumidores de drogas o alcohol tratados con AAD a través de *“The Toronto Community Hep C Program” (TCHCP)*, estrategia diseñada para el manejo de la hepatitis C en poblaciones vulnerables, se consiguió RVS en el 87% de los pacientes. No se tuvieron en cuenta para el análisis de efectividad, los pacientes tratados que no llegaron a realizarse el análisis de las 12 semanas posttratamiento (212).

Aunque no detectamos ningún caso de reinfección en nuestra serie, no disponemos de la información serológica a largo plazo del más 50% de los pacientes. Esto ha ocurrido, en parte, porque el proyecto estaba dirigido a la detección y el tratamiento de la infección y no al seguimiento a largo plazo. Sabemos que un pequeño porcentaje de los pacientes tratados ha perdido el seguimiento, sin embargo, la mayor parte de ellos no se ha realizado la analítica por decisión propia, a pesar de haber recibido el volante y la recomendación por parte del psiquiatra. Esto podría indicar que los que sí se han hecho el control analítico podrían ser aquellos pacientes con una mayor preocupación por su salud, y, por lo tanto, menos expuestos a factores de riesgo para la reinfección. Dado que puede deberse a un sesgo de selección, es difícil sacar conclusiones del resultado obtenido.

Teniendo en cuenta la prevalencia de consumo activo y continuado de heroína encontrada en nuestra serie, hubiera sido esperable haber detectado algún caso de reinfección a largo plazo. La incidencias de reinfección después de alcanzar una RSV en pacientes UDI, según un metaanálisis publicado en 2017 que incluyó el análisis de 36 estudios y más de 6000 personas, se sitúa en 5.9/100 personas/año en usuarios recientes de drogas (independientemente la vía de administración), 6.2/100 personas/año en UDI activos y 3.8/100 personas año en pacientes en TSO (213). En un estudio en población española bajo TSO, con datos recogidos de los registros de las cohortes HEPVIR-DAA para coinfectados VHC-VIH y GEHEP-MONO para mono infectados, se detectó reinfección en el 3.5% de los apacientes tratados con AAD, con un seguimiento de 24 semanas post tratamiento (214).

## **Evolución de las alteraciones psicopatológicas**

La detección de depresión y ansiedad a través de los test psicopatológicos ha sido llamativamente alta en nuestra población y, en muchos casos, no detectado o diagnosticado con anterioridad a la puesta en marcha del proyecto.

Estudios sugieren que la RVS tras el tratamiento con AAD mejora las manifestaciones neuropsiquiátricas como la depresión y ansiedad, e incluso la calidad de vida (215). También se han analizado la seguridad de los AAD en población con diagnóstico y bajo tratamiento psiquiátrico, no observando impacto negativo de los fármacos en la depresión o la ansiedad ni durante ni tras el tratamiento (216).

Sin embargo, el desarrollo de estos trastornos en la población de UDI probablemente sea multifactorial y la consecuencia de diferentes circunstancias tanto clínicas como sociales, por lo que asumir en este colectivo que la RVS mejorará la prevalencia y gravedad de éstas es controvertido.

Dada la incompatibilidad de las escalas utilizadas para medir la depresión antes y después del tratamiento en nuestra serie (217), decidimos no comparar los resultados. Sin embargo, la frecuencia de depresión tras el tratamiento, aunque discretamente más baja, seguía situándose por encima del 40%. En cuanto a la comparación de tasas de ansiedad antes y después del tratamiento, no hallamos diferencias estadísticamente significativas.

En el caso de la autoestima o la CVRS, se observaron puntuaciones bajas en los cuestionarios de ambas escalas antes del inicio del tratamiento. Estos resultados, al igual que ocurrió con la depresión o la ansiedad, no se modificaron de manera significativa una vez tratada y curada la infección.

Diferentes estudios han relacionado la curación de la infección con mejoría de los resultados de diferentes cuestionarios de CVRV y productividad (218) (219). Sin embargo, una vez más, estos resultados son difíciles de extrapolar a pacientes UDI, dado que la valoración de la calidad de vida es más compleja y la relación directa con la infección por el VHC controvertida. De hecho, los UDI muestran puntuaciones marcadamente inferiores que la población general en los test de calidad de vida, y parece que la infección en sí no es determinante (136). En un estudio llevado a cabo en Escocia, donde se analizaron cerca de 3000 UDI, se comparó la calidad de vida en infectados por VHC con conocimiento de su diagnóstico, infectados por VHC sin conocimiento de su diagnóstico y en UDI sin hepatitis C, observando que la calidad de vida era significativamente inferior en personas conocedoras de la infección que en aquellas que desconocían estar infectados. Por otro lado, no hallaron diferencias estadísticamente significativas en la CVRS en UDI no infectados en comparación los que sí lo estaban, pero lo desconocían (220).

En el análisis de las escalas de impulsividad como rasgo de la personalidad, se observó una media de impulsividad significativamente mayor a las fijadas por la cohorte de validación de la escala.

La relación entre el comportamiento impulsivo y el consumo de drogas está bien estudiada y parece ser bidireccional. Se ha relacionado el carácter impulsivo tanto con la adquisición de drogas como con la adicción y el trastorno por consumo. A su vez, el consumo tanto agudo como crónico de drogas pueden aumentar los niveles de impulsividad, empeorando el problema y favoreciendo la adicción a otras sustancias (221) (222).

La impulsividad tampoco varió tras el tratamiento.

En definitiva, ninguna de las escalas que comparamos y ninguno de los rasgos psicopatológicos clásicamente considerados parte de las manifestaciones extrahepáticas de la infección por VCH, varió una vez tratada y curada la infección. Esto refuerza las diferencias y características que esta población tiene respecto a la población general y la necesidad de un abordaje global de estos pacientes tanto a nivel médico, psicológico, como social.

## Limitaciones

Aunque la TSO es una herramienta eficaz para el seguimiento de los UDI y efectiva para llevar a cabo estrategias como el control de enfermedades infecciosas, hay que tener en cuenta que no todos los pacientes que se han inyectado drogas en el pasado o lo hacen en el presente tienen contacto con los programas de reducción de daños, y que estos están sobre todo dirigidos a consumidores de alto riesgo. De hecho, según datos del EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*) publicados en 2016, solo 1 de cada 2 UDI recibe tratamiento sustitutivo con opioides en Europa, siendo este número menor en algunos países como es el caso de España, donde no alcanza el 20 %.

A esto hay que sumarle, el porcentaje de pacientes itinerantes con domicilio cambiante, la situación de muchos de ellos de falta de hogar o situación administrativa irregular, todas ellas situaciones que dificultan el acceso a tratamientos. Además, a pesar de modificar y actualizar los circuitos clásicos de atención médica en esta población, hay un porcentaje de pacientes que no están interesados en el tratamiento de la infección ni en el seguimiento de la enfermedad hepática.

La escasa detección de reinfecciones, teniendo en cuenta al alto consumo activo de drogas, incluida la heroína inyectada, supone otro obstáculo a la hora de perseguir el objetivo de la microeliminación, si no aseguramos una buena cobertura y seguimiento de estos pacientes. De hecho, nuestro proyecto estaba dirigido sobre todo a la detección y el tratamiento de la hepatitis C, pero no fue diseñado para el seguimiento a largo plazo. A pesar de haber ofrecido el seguimiento a todos aquellos pacientes con una fibrosis significativa (F3 y F4), muchos de ellos no han acudido a las consultas posteriores por la vía clásica.

Con todo y teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio, reforzamos la necesidad de un cambio de paradigma en el manejo de la hepatitis C con circuitos adaptados a las necesidades de cada colectivo, no solo en el momento del diagnóstico y tratamiento, sino también en el seguimiento a largo plazo. Para ello, creemos indispensable la implicación de las instituciones, así como el esfuerzo de las diferentes especialidades para el trabajo en colaboración por el bien del paciente y con el objetivo puesto en la erradicación de la infección por hepatitis C.

## 9.CONCLUSIONES

1. La prevalencia de infección activa por la hepatitis C en mono infección en usuarios de drogas inyectables bajo terapia sustitutiva con opioides en Guipúzcoa es alta, superior al 60%.
2. El seguimiento de la enfermedad hepática es escaso y existen múltiples factores que impiden garantizar a los usuarios de metadona el acceso a los circuitos habituales de derivación, atención y tratamiento de la hepatitis C.
3. El consumo de alcohol y de drogas, incluida la heroína, es alto a pesar de mantener un seguimiento regular en programas de reducción de daños.
4. La prevalencia de patología dual es alta, con tasas de depresión y ansiedad por encima del 65%, así como escasa autoestima y percepción de la calidad de vida relacionada con la salud.
5. Existe una alta tasa de fibrosis hepática avanzada, mayor del 40%, sin seguimiento estable en consultas de hepatología.
6. La presencia de sobrepeso y obesidad es alta, del 50%, y se relaciona con grados mayores de fibrosis hepática en nuestra población
7. El tratamiento con antivirales de acción directa en usuarios de metadona es bien aceptado, seguro y eficaz, con tasas de respuesta viral sostenida por encima del 95%.
8. La nueva estrategia de enlace favorece la adherencia y es eficaz para alcanzar la miroeliminación de la hepatitis C en usuarios de drogas inyectables en seguimiento en centros de adicciones
9. La curación de la hepatitis C no mejora las alteraciones psicopatológicas existentes este colectivo antes del tratamiento

## 10.BIBLIOGRAFÍA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 21 de abril de 1989;244(4902):359-62.
2. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci*. 15 de marzo de 1991;88(6):2451-5.
3. Koutsoudakis G, Forns X, Pérez-del-Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de abril de 2013;36(4):280-93.
4. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus - PubMed [Internet]. [citado 19 de enero de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19009252/>
5. Poel CL van der. Hepatitis C virus and blood transfusion: past and present risks. *J Hepatol*. 1 de enero de 1999;31:101-6.
6. Page K, Morris MD, Hahn JA, Maher L, Prins M. Injection Drug Use and Hepatitis C Virus Infection in Young Adult Injectors: Using Evidence to Inform Comprehensive Prevention. *Clin Infect Dis*. 15 de agosto de 2013;57(suppl\_2):S32-8.
7. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson RA, Williams AE, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. *Hepatology*. marzo de 2000;31(3):756-62.
8. E L, H.j A, M.a A, Y T, M PR, M L, et al. Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases. *J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;(11):827-31.
9. Tohme RA, Holmberg SD. Is Sexual Contact a Major Mode of Hepatitis C Virus Transmission?. [Review]. *Hepatology*. octubre de 2010;52(4):1497-505.
10. Gonzalez-Serna A, Macias J, Palacios R, Gómez-Ayerbe C, Tellez F, Rivero-Juárez A, et al. Incidence of recently acquired hepatitis C virus infection among HIV-infected patients in southern Spain. *HIV Med* [Internet]. [citado 26 de enero de 2021];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hiv.13039>
11. Lockart I, Matthews GV, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the evolving epidemic in HIV-positive and HIV-negative MSM. *Curr Opin Infect Dis*. febrero de 2019;32(1):31-7.

12. Hoornenborg E, Coyer L, Boyd A, Achterbergh RCA, Loeff MFS van der, Bruisten S, et al. High incidence of HCV in HIV-negative men who have sex with men using pre-exposure prophylaxis. *J Hepatol.* 1 de mayo de 2020;72(5):855-64.
13. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 15 de septiembre de 2014;59(6):765-73.
14. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Orlando R. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World J Hepatol.* 27 de agosto de 2014;6(8):538-48.
15. Kushner T, Reau N. Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *J Hepatol* [Internet]. 25 de noviembre de 2020 [citado 2 de febrero de 2021];0(0). Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)33814-9/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)33814-9/abstract)
16. Fabrizi F, Messa P. The epidemiology of HCV infection in patients with advanced CKD/ESRD: A global perspective. *Semin Dial.* marzo de 2019;32(2):93-8.
17. Deshpande R, Stepanova M, Golabi P, Brown K, Younossi ZM. Prevalence, mortality and healthcare utilization among Medicare beneficiaries with Hepatitis C in Haemodialysis units. *J Viral Hepat.* 2019;26(11):1293-300.
18. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, et al. Non-injection drug use and Hepatitis C Virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 15 de junio de 2007;89(1):1-12.
19. Macías J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira JA, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* julio de 2008;28(6):781-6.
20. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 14 de septiembre de 2016;22(34):7824-40.
21. OMS | Informe mundial sobre las hepatitis, 2017 [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 9 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017-executive-summary/es/>
22. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2 de mayo de 2017;166(9):637.

23. Lazarus JV, Roel E, Elsharkawy AM. Hepatitis C Virus Epidemiology and the Impact of Interferon-Free Hepatitis C Virus Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2 de marzo de 2020;10(3).
24. Polaris Observatory [Internet]. [citado 6 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://cdafound.org/dashboard/polaris/dashboard.html>
25. Wiessing L, Ferri M, Grady B, Kantzanou M, Sperle I, Cullen KJ, et al. Hepatitis C Virus Infection Epidemiology among People Who Inject Drugs in Europe: A Systematic Review of Data for Scaling Up Treatment and Prevention. *PLOS ONE.* 28 de julio de 2014;9(7):e103345.
26. Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect.* febrero de 2014;142(2):270-86.
27. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol.* octubre de 2016;65(1 Suppl):S33-45.
28. Ghisla V, Scherrer AU, Nicca D, Braun DL, Fehr JS. Incidence of hepatitis C in HIV positive and negative men who have sex with men 2000-2016: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* junio de 2017;45(3):309-21.
29. Memoria\_Osakidetza\_2019.pdf [Internet]. [citado 2 de julio de 2021]. Disponible en: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk\\_pro\\_publicaciones\\_memorias/es\\_def/adjuntos/Memoria\\_Osakidetza\\_2019.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_pro_publicaciones_memorias/es_def/adjuntos/Memoria_Osakidetza_2019.pdf)
30. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet Lond Engl.* 15 de noviembre de 2008;372(9651):1733-45.
31. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *The Lancet.* agosto de 2011;378(9791):571-83.
32. Robaeys G, Bielen R, Azar DG, Razavi H, Nevens F. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *J Hepatol.* diciembre de 2016;65(6):1094-103.
33. WHO | Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 23 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>

34. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim HY, et al. A Prospective Study of the Rate of Progression in Compensated, Histologically Advanced Chronic Hepatitis C (HEP-10-2210). *Hepatology*. agosto de 2011;54(2):396-405.
35. García-Fulgueiras A, García-Pina R, Morant C, García-Ortuzar V, Génova R, Alvarez E. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. agosto de 2009;21(8):895-901.
36. Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, Serra MÁ, Crespo J, Romero M, et al. Elimination of hepatitis C in Spain: Adaptation of a mathematical model based on the public health strategic plan for addressing hepatitis C in the National Health System. *Med Clin (Barc)*. 22 de marzo de 2017;148(6):277-82.
37. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. junio de 1996;23(6):1334-40.
38. Cammà C, Bruno S, Di Marco V, Di Bona D, Rumi M, Vinci M, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. enero de 2006;43(1):64-71.
39. Lambrecht RW, Sterling RK, Naishadham D, Stoddard AM, Rogers T, Morishima C, et al. Iron Levels in Hepatocytes and Portal Tract Cells Predict Progression and Outcomes of Patients With Advanced Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 1 de mayo de 2011;140(5):1490-1500.e3.
40. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology*. agosto de 2009;137(2):549-57.
41. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet Lond Engl*. 22 de marzo de 1997;349(9055):825-32.
42. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. noviembre de 2005;3(11):1150-9.
43. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology*. diciembre de 2004;40(6):1426-33.
44. Sagnelli E, Coppola N, Messina V, Di Caprio D, Marrocco C, Marotta A, et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology*. noviembre de 2002;36(5):1285-91.

45. Kruse RL, Kramer JR, Tyson GL, Duan Z, Chen L, El-Serag HB, et al. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology* Baltim Md. diciembre de 2014;60(6):1871-8.
46. Danta M, Semmo N, Fabris P, Brown D, Pybus OG, Sabin CA, et al. Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 1 de junio de 2008;197(11):1558-66.
47. Kim AY, Schulze zur Wiesch J, Kuntzen T, Timm J, Kaufmann DE, Duncan JE, et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection. *PLoS Med*. diciembre de 2006;3(12):e492.
48. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de julio de 2001;33(2):240-7.
49. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* Baltim Md. octubre de 1999;30(4):1054-8.
50. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de febrero de 2003;36(3):363-7.
51. Benvegnù L, Pontisso P, Cavalletto D, Noventa F, Chemello L, Alberti A. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* Baltim Md. enero de 1997;25(1):211-5.
52. Chopra S, Di Bisceglie AM, Bloom A. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection - UpToDate [Internet]. UpToDate. 2019 [citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection?search=hepatitis%20c&source=search\\_result&selectedTitle=7~150&usage\\_type=default&display\\_rank=6](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-natural-history-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection?search=hepatitis%20c&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=6)
53. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezaillies MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2002;9(4):295-303.
54. Sanjiv Chopra SF. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection - UpToDate [Internet]. 2019 [citado 10 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/extrahepatic-manifestations-of-hepatitis-c-virus-infection?source=autocomplete&index=0~4&search=extrahepatic%20mani#H3649850442>

55. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine* (Baltimore). enero de 2000;79(1):47-56.
56. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders - A review. *J Adv Res.* marzo de 2017;8(2):139-48.
57. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol.* 28 de febrero de 2015;21(8):2269-80.
58. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, Swartz MS, Essock SM, Butterfield MI, et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *Am J Public Health.* enero de 2001;91(1):31-7.
59. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol.* mayo de 1998;93(5):785-9.
60. Ashrafi M, Modabbernia A, Dalir M, Taslimi S, Karami M, Ostovaneh MR, et al. Predictors of mental and physical health in non-cirrhotic patients with viral hepatitis: a case control study. *J Psychosom Res.* septiembre de 2012;73(3):218-24.
61. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet Lond Engl.* 7 de julio de 2001;358(9275):38-9.
62. Chiu WC, Tsan YT, Tsai SL, Chang CJ, Wang JD, Chen PC, et al. Hepatitis C viral infection and the risk of dementia. *Eur J Neurol.* agosto de 2014;21(8):1068-e59.
63. Fábregas BC, de Ávila RE, Faria MN, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL. Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* diciembre de 2013;17(6):633-9.
64. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology.* 1999;30(5):1299-301.
65. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther.* marzo de 2015;41(6):497-520.
66. Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol.* marzo de 2007;46(3):420-31.

67. Spiegel BMR, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*. 2005;41(4):790-800.
68. Byrnes V, Miller A, Lowry D, Hill E, Weinstein C, Alsop D, et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *J Hepatol*. 1 de marzo de 2012;56(3):549-56.
69. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. marzo de 2001;8(2):87-95.
70. Lee SR, Yearwood GD, Guillon GB, Kurtz LA, Fischl M, Friel T, et al. Evaluation of a rapid, point-of-care test device for the diagnosis of hepatitis C infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. mayo de 2010;48(1):15-7.
71. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, et al. Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 6 de septiembre de 2016;165(5):345-55.
72. Lok AS, Chien D, Choo QL, Chan TM, Chiu EK, Cheng IK, et al. Antibody response to core, envelope and nonstructural hepatitis C virus antigens: comparison of immunocompetent and immunosuppressed patients. *Hepatology*. septiembre de 1993;18(3):497-502.
73. Consenso para el diagnóstico de la infección activa por VHC en un único paso [Internet]. AEHVE - Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Víricas en España. 2018 [citado 15 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://aehve.org/consenso-para-el-diagnostico-de-la-infeccion-activa-por-vhc-en-un-unico-paso/>
74. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | HCV Guidance [Internet]. [citado 19 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.hcvguidelines.org/>
75. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. enero de 2017;66(1):153-94.
76. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. agosto de 1996;24(2):289-93.
77. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. febrero de 2005;128(2):343-50.

78. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 28 de agosto de 2014;20(32):11033-53.
79. Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. marzo de 2010;51(3):828-35.
80. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. julio de 2015;63(1):237-64.
81. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*. 7 de abril de 2001;357(9262):1069-75.
82. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1 de agosto de 2003;38(2):518-26.
83. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: An Accurate Validated Predictor of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Infection. *Clin Chem*. 1 de octubre de 2005;51(10):1867-73.
84. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
85. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. enero de 2018;16(1):27-38.e4.
86. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C with Recombinant Interferon Alfa. *N Engl J Med*. 30 de noviembre de 1989;321(22):1501-6.
87. Strader DB, Seeff LB. A brief history of the treatment of viral hepatitis C: A History of HCV. *Clin Liver Dis*. febrero de 2012;1(1):6-11.
88. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon  $\alpha$ 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *The Lancet*. octubre de 1998;352(9138):1426-32.
89. Dusheiko G, Main J, Thomas H, Reichard O, Lee C, Dhillon A, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol*. noviembre de 1996;25(5):591-8.

90. Lindsay K. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology*. agosto de 2001;34(2):395-403.
91. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*. septiembre de 2001;358(9286):958-65.
92. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with Peginterferon and Ribavirin for Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2009;360(18):1827-38.
93. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *The Lancet*. agosto de 2010;376(9742):705-16.
94. Poordad F, Bronowicki J, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al. Factors That Predict Response of Patients With Hepatitis C Virus Infection to Boceprevir. *Gastroenterology*. septiembre de 2012;143(3):608-618.e5.
95. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. agosto de 2014;384(9941):403-13.
96. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *The Lancet*. noviembre de 2014;384(9956):1756-65.
97. 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*. noviembre de 2020;73(5):1170-218.
98. Pockros PJ, Di Bisceglie AM, Bloom A. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. *UpToDate*. 2021.
99. Au JS, Pockros PJ. Novel Therapeutic Approaches for Hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther*. enero de 2013;95(1):78-88.
100. Matičić M, Lombardi A, Mondelli MU, Colombo M, ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Elimination of hepatitis C in Europe: can WHO targets be

achieved? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. julio de 2020;26(7):818-23.

101. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M. Micro-elimination – A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol*. 1 de octubre de 2017;67(4):665-6.

102. Lazarus JV, Safreed-Harmon K, Thursz MR, Dillon JF, El-Sayed MH, Elsharkawy AM, et al. The Micro-Elimination Approach to Eliminating Hepatitis C: Strategic and Operational Considerations. *Semin Liver Dis*. agosto de 2018;38(3):181-92.

103. De la Cuesta L, Abeijon JA. Drogas, sociedad y Ley. Avances en drogodependencias. Universidad de Deusto. Bilbao; 2003. 266 p. (Drogodependencias; vol. 13).

104. Heras-Gröh, Álvaro. La atracción del abismo. Auge y caída del consumo de heroína en Euskadi (1970-2000). Bilbao: El Gallo de Oro; 2021.

105. Barrio G, Bravo MJ, Brugal MT, Díez M, Regidor E, Belza MJ, et al. Harm reduction interventions for drug injectors or heroin users in Spain: expanding coverage as the storm abates. *Addiction*. 2012;107(6):1111-22.

106. Mezzelani P, Quaglio GL, Venturini L, Lugoboni F, Friedman SR, Des Jarlais DC. A multicentre study on the causes of death among Italian injecting drug users. AIDS has overtaken overdose as the principal cause of death. *AIDS Care*. febrero de 1998;10(1):61-7.

107. Portal Plan Nacional sobre Drogas - Memorias del Plan Nacional sobre Drogas [Internet]. [citado 6 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/Cmemorias.htm>

108. Solans Soteras M. Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías (SEIT): Informe año 1987 [Internet]. 1987. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/CinformesOED.htm>

109. Bosque-Prous M, Brugal MT. Intervenciones de reducción de daños en usuarios de drogas: situación actual y recomendaciones. *Gac Sanit*. 1 de noviembre de 2016;30:99-105.

110. Markez Alonso I, Iraurgi Castillo I, Poo Ruiz M. Programas de mantenimiento con metadona en el País Vasco: dispositivos específicos y oficinas de farmacia. *Trastor Adict*. 1 de julio de 2002;4(3):171-80.

111. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M, Amsterdam Cohort. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the

Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addict* Abingdon Engl. septiembre de 2007;102(9):1454-62.

112. Darke S, Hall W. Heroin overdose: research and evidence-based intervention. *J Urban Health Bull N Y Acad Med*. junio de 2003;80(2):189-200.

113. Amato L, Davoli M, Perucci CA, Ferri M, Faggiano F, Mattick RP. An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat*. junio de 2005;28(4):321-9.

114. Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addict* Abingdon Engl. julio de 2009;104(7):1193-200.

115. Fernandez Miranda JJ. Socidrogalcohol | OPIÁCEOS. Guías Clínicas SOCIDROGALCOHOL. Basadas en la EVIDENCIA CIENTÍFICA [Internet]. [citado 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://socidrogalcohol.org/proyecto/opiaceos-guias-clinicas-socidrogalcohol-basadas-en-la-evidencia-cientifica/>

116. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Hepatitis C among drug users in Europe: epidemiology, treatment and prevention. [Internet]. LU: Publications Office; 2016 [citado 10 de abril de 2021]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/967909>

117. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Harm reduction: evidence, impacts and challenges | [www.emcdda.europa.eu](http://www.emcdda.europa.eu) [Internet]. 2010 [citado 13 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/harm-reduction\\_en](https://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/harm-reduction_en)

118. Low AJ, Mburu G, Welton NJ, May MT, Davies CF, French C, et al. Impact of Opioid Substitution Therapy on Antiretroviral Therapy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de octubre de 2016;63(8):1094-104.

119. Policy Guidelines for Collaborative TB and HIV Services for Injecting and Other Drug Users: An Integrated Approach [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2008 [citado 27 de abril de 2021]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321185/>

120. Poo, Monica, Markez, Iñaki, Etxegoien, Rebeca. Programa de mantenimiento con metadona en farmacias, Valoración tras un año de funcionamiento en Bizkaia. 1997.

121. Markez, Iñaki, Iraurgi, Ioseba, Póo, Monica. Los programas de mantenimiento con metadona en la comunidad autónoma del País Vasco. Valoración tras tres años de funcionamiento. Consejo de Colegios Farmacéuticos de Euskadi; 2020.
122. VII. Plan de adicciones (Euskadi 2017-2021) [Internet]. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno vasco; 2017. Disponible en: [www.euskadi.eus](http://www.euskadi.eus)
123. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. diciembre de 2017;5(12):e1192-207.
124. Rashti R, Alavian SM, Moradi Y, Sharafi H, Mohamadi Bolbanabad A, Roshani D, et al. Global prevalence of HCV and/or HBV coinfections among people who inject drugs and female sex workers who live with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol*. septiembre de 2020;165(9):1947-58.
125. Mitsis P. Co-occurring mental illnesses and substance use disorders: Evidence from Cyprus. *Arch Psychiatr Nurs*. febrero de 2019;33(1):77-84.
126. Jane-Llopis E, Matytsina I. Mental health and alcohol, drugs and tobacco: a review of the comorbidity between mental disorders and the use of alcohol, tobacco and illicit drugs. *Drug Alcohol Rev*. noviembre de 2006;25(6):515-36.
127. Szerman N, Roncero C, Casas, Miguel. PROTOCOLOS DE INTERVENCIÓN PATOLOGÍA DUAL: Introducción a la conceptualización de la patología dual [Internet]. 2016. Disponible en: <https://patologiadual.es/publicaciones/>
128. Conner KR, Pinquart M, Duberstein PR. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among intravenous drug users (IDUs). *Addiction*. abril de 2008;103(4):524-34.
129. Brienza RS, Stein MD, Chen MH, Gogineni A, Sobota M, Maksad J, et al. Depression among needle exchange program and methadone maintenance clients. *J Subst Abuse Treat*. junio de 2000;18(4):331-7.
130. High rates of depressive symptomatology among injecting drug users in Saskatoon, Canada. *Evid Based Ment Health*. febrero de 2012;15(1):9-9.
131. Mackesy-Amiti ME, Donenberg GR, Ouellet LJ. Prevalence of psychiatric disorders among young injection drug users. *Drug Alcohol Depend*. julio de 2012;124(1-2):70-8.
132. Callaly T, Trauer T, Munro L, Whelan G. Prevalence of Psychiatric Disorder in a Methadone Maintenance Population. *Aust N Z J Psychiatry*. octubre de 2001;35(5):601-5.

133. Fischer JA, Conrad S, Clavarino AM, Kemp R, Najman JM. Quality of life of people who inject drugs: characteristics and comparisons with other population samples. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* octubre de 2013;22(8):2113-21.
134. Ware JE, Bayliss MS, Mannocchia M, Davis GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* Baltim Md. agosto de 1999;30(2):550-5.
135. Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology.* marzo de 2007;45(3):806-16.
136. Dalgard O, Egeland A, Skaug K, Vilimas K, Steen T. Health-related quality of life in active injecting drug users with and without chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* enero de 2004;39(1):74-80.
137. 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.* octubre de 2015;26(10):911-21.
138. Hernando V, Perez-Cachafeiro S, Lewden C, Gonzalez J, Segura F, Oteo JA, et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by HCV co-infection. *J Hepatol.* octubre de 2012;57(4):743-51.
139. Mathers BM, Degenhardt L. Examining non-AIDS mortality among people who inject drugs. *AIDS Lond Engl.* noviembre de 2014;28 Suppl 4:S435-444.
140. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C Treatment for Injection Drug Users: A Review of the Available Evidence. *Clin Infect Dis.* 15 de agosto de 2009;49(4):561-73.
141. Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C Virus Reinfection Following Treatment Among People Who Use Drugs. *Clin Infect Dis.* 15 de agosto de 2013;57(suppl\_2):S105-10.
142. Barbosa C, Fraser H, Hoerger TJ, Leib A, Havens JR, Young A, et al. Cost-effectiveness of scaling-up HCV prevention and treatment in the United States for people who inject drugs. *Addiction.* diciembre de 2019;114(12):2267-78.
143. Schackman BR, Gutkind S, Morgan JR, Leff JA, Behrends CN, Delucchi KL, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C screening and treatment linkage intervention in US methadone maintenance treatment programs. *Drug Alcohol Depend.* abril de 2018;185:411-20.
144. Grebely J, Bruneau J, Bruggmann P, Harris M, Hickman M, Rhodes T, et al. Elimination of hepatitis C virus infection among PWID: The beginning of a new era of interferon-free DAA therapy. *Int J Drug Policy.* septiembre de 2017;47:26-33.

145. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 22 de enero de 2022]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362924/>
146. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* julio de 2015;63(1):199-236.
147. Vickerman P, Martin N, Turner K, Hickman M. Can needle and syringe programmes and opiate substitution therapy achieve substantial reductions in hepatitis C virus prevalence? Model projections for different epidemic settings: Impact of NSP and OST on HCV. *Addiction.* noviembre de 2012;107(11):1984-95.
148. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals: Martin et al. *Hepatology.* noviembre de 2013;58(5):1598-609.
149. de Vos AS, Prins M, Kretzschmar MEE. Hepatitis C virus treatment as prevention among injecting drug users: who should we cure first?: HCV TASP among IDU: who should we cure first? *Addiction.* junio de 2015;110(6):975-83.
150. Evon DM, Simpson KM, Esserman D, Verma A, Smith S, Fried MW. Barriers to accessing care in patients with chronic hepatitis C: the impact of depression. *Aliment Pharmacol Ther.* noviembre de 2010;32(9):1163-73.
151. Fleming CA, Tumilty S, Murray JE, Nunes D. Challenges in the Treatment of Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C Virus: Need for Team Care. *Clin Infect Dis.* 15 de abril de 2005;40(s5):S349-54.
152. Blanding DP, Moran WP, Bian J, Zhang J, Marsden J, Mauldin PD, et al. Linkage to specialty care in the hepatitis C care cascade. *J Investig Med.* febrero de 2021;69(2):324-32.
153. Young S, Wood E, Milloy MJ, DeBeck K, Dobrer S, Nosova E, et al. Hepatitis C cascade of care among people who inject drugs in Vancouver, Canada. *Subst Abuse.* 2 de octubre de 2018;39(4):461-8.
154. Brunner N, Senn O, Rosemann T, Falcato L, Bruggmann P. Hepatitis C treatment for multimorbid patients with substance use disorder in a primary care-based integrated treatment centre: a retrospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* noviembre de 2013;25(11):1300-7.
155. Mathers BM, Degenhardt L, Ali H, Wiessing L, Hickman M, Mattick RP, et al. HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. *The Lancet.* marzo de 2010;375(9719):1014-28.

156. Low AJ, Mburu G, Welton NJ, May MT, Davies CF, French C, et al. Impact of Opioid Substitution Therapy on Antiretroviral Therapy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 15 de octubre de 2016;63(8):1094-104.
157. Conway B, Prasad J, Reynolds R, Farley J, Jones M, Jutha S, et al. Directly Observed Therapy for the Management of HIV-Infected Patients in a Methadone Program. *Clin Infect Dis*. 1 de junio de 2004;38(Supplement\_5):S402-8.
158. Tossonian HK, Raffa JD, Grebely J, Trotter B, Viljoen M, Mead A, et al. Methadone Dosing Strategies in HIV-Infected Injection Drug Users Enrolled in a Directly Observed Therapy Program. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de julio de 2007;45(3):324-7.
159. Senn O, Seidenberg A, Rosemann T. Determinants of successful chronic hepatitis C case finding among patients receiving opioid maintenance treatment in a primary care setting. *Addiction*. diciembre de 2009;104(12):2033-8.
160. Seidenberg A, Rosemann T, Senn O. Patients receiving opioid maintenance treatment in primary care: successful chronic hepatitis C care in a real world setting. *BMC Infect Dis*. diciembre de 2013;13(1):9.
161. Wilkinson M, Crawford V, Tippet A, Jolly F, Turton J, Sims E, et al. Community-based treatment for chronic hepatitis C in drug users: high rates of compliance with therapy despite ongoing drug use. *Aliment Pharmacol Ther*. enero de 2009;29(1):29-37.
162. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO/Europe | Nutrition - Body mass index - BMI [Internet]. World Health Organization. Regional office for Europe. [citado 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
163. Beck, A.T, Steer, R.A. BDI, Beck depression inventory: manual. NY: Psychological Corporation.; 1987. 25 p.
164. Beck, A.T, Steer, R.A, Brown, G. Beck Depression Inventory: Manual BDI-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.; 1996.
165. Oquendo MA, Baca-García E, Graver R, Morales M, Montalvan V, Mann JJ. Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). *Eur J Psychiatry*. 2001;15(3):147-55.
166. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E. Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clínica*. enero de 2002;118(13):493-9.

167. Bech P. Rating Scales for Psychopathology, Health Status and Quality of Life [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1993 [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-77759-2>
168. Kobak KA, Reynolds WM, Greist JH. Development and validation of a computer-administered version of the Hamilton Rating Scale. *Psychol Assess.* 1993;5(4):487-92.
169. Rosenberg, M. *Society and the adolescent self-image*. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1965.
170. Martín-Albo J, Núñez JL, Navarro JG, Grijalvo F. The Rosenberg Self-Esteem Scale: Translation and Validation in University Students. *Span J Psychol.* noviembre de 2007;10(2):458-67.
171. Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc).* 27 de mayo de 1995;104(20):771-6.
172. World Health Organization. (2019). Medication safety in polypharmacy: technical report. World Health Organization medication safety in polypharmacy: technical report [Internet]. 2019 [citado 1 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/medication-safety-in-polypharmacy-technical-report>
173. Aceijas C, Rhodes T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *Int J Drug Policy.* octubre de 2007;18(5):352-8.
174. Hahné SJM, Veldhuijzen IK, Wiessing L, Lim TA, Salminen M, Laar M van de. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis.* 18 de abril de 2013;13:181.
175. Gombas W, Fischer G, Jagsch R, Eder H, Okamoto I, Schindler S, et al. Prevalence and distribution of hepatitis C subtypes in patients with opioid dependence. *Eur Addict Res.* diciembre de 2000;6(4):198-204.
176. Micalessi MI, Gérard C, Ameye L, Plasschaert S, Brochier B, Vranckx R. Distribution of hepatitis C virus genotypes among injecting drug users in contact with treatment centers in Belgium, 2004-2005. *J Med Virol.* abril de 2008;80(4):640-5.
177. Ruta S, Cernescu C. Injecting drug use: A vector for the introduction of new hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 14 de octubre de 2015;21(38):10811-23.
178. Serra MA, Rodríguez F, del Olmo JA, Escudero A, Rodrigo JM. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Viral Hepat.* mayo de 2003;10(3):183-8.

179. Touceda S, Pereira M, Agulla A. [Prevalence of hepatitis C virus genotypes in the area of El Ferrol (La Coruña, Spain)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. mayo de 2002;20(5):200-4.
180. Soyka M. Alcohol use disorders in opioid maintenance therapy: prevalence, clinical correlates and treatment. *Eur Addict Res*. 2015;21(2):78-87.
181. Sapira JD. The narcotic addict as a medical patient. *Am J Med*. octubre de 1968;45(4):555-88.
182. Rajs J, Petersson A, Thiblin I, Olsson-Mortlock C, Fredriksson A, Eksborg S. Nutritional status of deceased illicit drug addicts in Stockholm, Sweden--a longitudinal medicolegal study. *J Forensic Sci*. marzo de 2004;49(2):320-9.
183. Mysels DJ, Sullivan MA. The relationship between opioid and sugar intake: review of evidence and clinical applications. *J Opioid Manag*. diciembre de 2010;6(6):445-52.
184. Bolshakova M, Kral AH, Wenger LD, Simpson K, Goldshear J, Sussman S, et al. Predictors of protein intake among people who inject drugs in Los Angeles and San Francisco, California. *Am J Addict*. mayo de 2022;31(3):228-35.
185. Setyaningsih W a. W, Sari DCR, Romi MM, Arfian N. Liver fibrosis associated with adipose tissue and liver inflammation in an obesity model. *Med J Malaysia*. mayo de 2021;76(3):304-10.
186. Hwang SJ, Lee SD. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? *J Gastroenterol Hepatol*. enero de 2011;26 Suppl 1:96-101.
187. Al-Khazraji A, Patel I, Saleh M, Ashraf A, Lieber J, Malik R. Identifying Barriers to the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. *Dig Dis*. 2020;38(1):46-52.
188. Papatheodoridis GV, Tsochatzis E, Hardtke S, Wedemeyer H. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver Int*. noviembre de 2014;34(10):1452-63.
189. 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*. 1 de noviembre de 2016;165(9):625-34.
190. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2018;3(3):153-61.

191. Jafferbhoy H, Miller MH, Dunbar JK, Tait J, McLeod S, Dillon JF. Intravenous drug use: not a barrier to achieving a sustained virological response in HCV infection. *J Viral Hepat.* febrero de 2012;19(2):112-9.
192. Macías J, Morano LE, Téllez F, Granados R, Rivero-Juárez A, Palacios R, et al. Response to direct-acting antiviral therapy among ongoing drug users and people receiving opioid substitution therapy. *J Hepatol.* julio de 2019;71(1):45-51.
193. Asher AK, Portillo CJ, Cooper BA, Dawson-Rose C, Vlahov D, Page KA. Clinicians' Views of Hepatitis C Virus Treatment Candidacy With Direct-Acting Antiviral Regimens for People Who Inject Drugs. *Subst Use Misuse.* 28 de julio de 2016;51(9):1218-23.
194. Barré T, Marcellin F, Di Beo V, Delorme J, Rojas Rojas T, Mathurin P, et al. Untreated alcohol use disorder in people who inject drugs (PWID) in France: a major barrier to HCV treatment uptake (the ANRS-FANTASIO study). *Addict Abingdon Engl.* marzo de 2020;115(3):573-82.
195. McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet Lond Engl.* 21 de noviembre de 1987;2(8569):1175-8.
196. Adams F, Quesada JR, Gutterman JU. Neuropsychiatric manifestations of human leukocyte interferon therapy in patients with cancer. *JAMA.* 17 de agosto de 1984;252(7):938-41.
197. Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts. Recent findings. *Arch Gen Psychiatry.* noviembre de 1985;42(11):1067-71.
198. Hesselbrock MN, Meyer RE, Keener JJ. Psychopathology in hospitalized alcoholics. *Arch Gen Psychiatry.* noviembre de 1985;42(11):1050-5.
199. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci.* octubre de 2007;52(10):2531-9.
200. Seidenberg A, Rosemann T, Senn O. Patients receiving opioid maintenance treatment in primary care: successful chronic hepatitis C care in a real world setting. *BMC Infect Dis.* 8 de enero de 2013;13:9.
201. Jack K, Willott S, Manners J, Varnam MA, Thomson BJ. Clinical trial: a primary-care-based model for the delivery of anti-viral treatment to injecting drug users infected with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* enero de 2009;29(1):38-45.
202. Spire B, Lucas GM, Carrieri MP. Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). *Int J Drug Policy.* agosto de 2007;18(4):262-70.

203. Roux P, Carrieri MP, Villes V, Dellamonica P, Poizot-Martin I, Ravaux I, et al. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. *Addict Abingdon Engl.* noviembre de 2008;103(11):1828-36.
204. Roux P, Carrieri MP, Cohen J, Ravaux I, Poizot-Martin I, Dellamonica P, et al. Retention in opioid substitution treatment: a major predictor of long-term virological success for HIV-infected injection drug users receiving antiretroviral treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de noviembre de 2009;49(9):1433-40.
205. Berg KM, Litwin A, Li X, Heo M, Arnsten JH. Directly observed antiretroviral therapy improves adherence and viral load in drug users attending methadone maintenance clinics: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 15 de enero de 2011;113(2-3):192-9.
206. Lindenburg CEA, Lambers FAE, Urbanus AT, Schinkel J, Jansen PLM, Krol A, et al. Hepatitis C testing and treatment among active drug users in Amsterdam: results from the DUTCH-C project. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* enero de 2011;23(1):23-31.
207. Fadnes LT, Aas CF, Vold JH, Leiva RA, Ohldieck C, Chalabianloo F, et al. Integrated treatment of hepatitis C virus infection among people who inject drugs: A multicenter randomized controlled trial (INTRO-HCV). *PLoS Med.* 1 de junio de 2021;18(6):e1003653.
208. Liu X, Hu P. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with Chronic HCV Infection. *J Clin Transl Hepatol.* 28 de febrero de 2021;9(1):125-32.
209. Jackson WE, Everson GT. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* junio de 2017;11(6):501-5.
210. Loo N, Lawitz E, Alkhouri N, Wells J, Landaverde C, Coste A, et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir +/- ribavirin in real world hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.* 14 de mayo de 2019;25(18):2229-39.
211. Heo M, Pericot-Valverde I, Rennert L, Akiyama MJ, Norton BL, Gormley M, et al. Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Treatment Adherence Patterns and Sustained Viral Response Among People Who Inject Drugs Treated in Opioid Agonist Therapy Programs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 6 de diciembre de 2021;73(11):2093-100.
212. Mason K, Dodd Z, Guyton M, Tookey P, Lettner B, Matelski J, et al. Understanding real-world adherence in the directly acting antiviral era: A prospective evaluation of adherence among people with a history of drug use at a community-based program in Toronto, Canada. *Int J Drug Policy.* septiembre de 2017;47:202-8.

213. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H, Martinello M, Law M, Janjua NZ, et al. Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: A meta-analysis. *J Hepatol.* abril de 2020;72(4):643-57.
214. Macías J, Morano LE, Téllez F, Granados R, Rivero-Juárez A, Palacios R, et al. Response to direct-acting antiviral therapy among ongoing drug users and people receiving opioid substitution therapy. *J Hepatol.* julio de 2019;71(1):45-51.
215. Kaur H, Dhiman RK, Kulkarni AV, Premkumar M, Singh V, Duseja AK, et al. Improvement of chronic HCV infection-related depression, anxiety, and neurocognitive performance in persons achieving SVR-12: A real-world cohort study. *J Viral Hepat.* mayo de 2022;29(5):395-406.
216. Gallach M, Vergara M, da Costa JP, Miquel M, Casas M, Sanchez-Delgado J, et al. Impact of treatment with direct-acting antivirals on anxiety and depression in chronic hepatitis C. *PloS One.* 2018;13(12):e0208112.
217. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *J Pers Assess.* diciembre de 1996;67(3):588-97.
218. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol.* agosto de 2015;63(2):337-45.
219. John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, Kraiden M, Heathcote EJ, Laporte A, et al. Sustained Responders Have Better Quality of Life and Productivity Compared With Treatment Failures Long After Antiviral Therapy for Hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* octubre de 2009;104(10):2439-48.
220. McDonald SA, Hutchinson SJ, Palmateer NE, Allen E, Cameron SO, Goldberg DJ, et al. Decrease in health-related quality of life associated with awareness of hepatitis C virus infection among people who inject drugs in Scotland. *J Hepatol.* marzo de 2013;58(3):460-6.
221. Perry JL, Carroll ME. The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berl).* septiembre de 2008;200(1):1-26.
222. de Wit H. Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes: Impulsivity and drug use. *Addict Biol.* enero de 2009;14(1):22-31.

## 11.ANEXOS

### **Anexo I: Plan de actuación terapéutica de la Hepatitis C Crónica (HCC) en Osakidetza para pacientes mono infectados y coinfectados. Enero del 2016.**

#### **PLAN DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA DE LA HEPATITIS C CRÓNICA (HCC) EN OSAKIDETZA PARA PACIENTES MONOINFECTADOS Y COINFECTADOS.**

Enero de 2016

Este plan es fruto del consenso de los miembros del COMITÉ CLÍNICO ASISTENCIAL DE LA ESTRATEGIA PARA LA ATENCIÓN DE LA HEPATITIS C EN EUSKADI.

El acceso a las terapias para el tratamiento de la HCC se realizará de acuerdo a principios de equidad y grados de avance de la enfermedad, de manera que los tratamientos se empiecen por los pacientes de mayor riesgo asociado a la enfermedad hepática.

El objetivo para el año 2016 es el tratamiento de la HCC por VHC en todos los pacientes con grado de fibrosis  $\geq 3$  y en otros pacientes con grado de fibrosis  $<3$  y con determinadas situaciones clínicas (cuadro 1). El inicio de estos tratamientos se realizará con un ritmo uniforme durante este horizonte temporal, priorizando los pacientes por su daño hepático.

Los pacientes  $\geq F3$  o pacientes con situaciones clínicas descritas en el cuadro 1, que hayan fracasado a un tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa contra el VHC podrán ser candidatos a una segunda opción terapéutica.

Una vez cumplimentado en su totalidad el formulario de HCC y después que los comités de HCC de las organizaciones sanitarias de Osakidetza aprueben las solicitudes de nuevos tratamientos de acuerdo al plan, antes de su dispensación, se trasladarán estas solicitudes a la Organización Central de Osakidetza.

Se recomienda una especial atención sobre los aspectos de seguridad de estos nuevos fármacos, antes de iniciar el tratamiento del VHC.

Este plan se actualizará de acuerdo a nuevas evidencias científicas, a modificaciones de las fichas técnicas de estas terapias o a la inclusión en la financiación del SNS de nuevos medicamentos

**Cuadro 1.** Pacientes con grado de fibrosis <3 y con determinadas situaciones clínicas que podrían ser candidatos a estas nuevas terapias:

- Mujeres en edad fértil con deseo expreso de embarazo.
- Profesionales sanitarios en activo cuya actividad laboral implique un riesgo de transmisión de la infección a los pacientes que atiende.
- Pacientes en lista de espera o en previsión de trasplante hepático y no hepático.
- Pacientes trasplantados hepáticos con recurrencia de la infección.
- Pacientes trasplantados no hepáticos con hepatitis C.
- Pacientes con crioglobulinemia sintomática (manifestaciones extrahepáticas de vasculitis asociada a infección crónica por VHC).
- Pacientes con linfoma no Hodgkin de células B asociado a infección crónica por VHC.
- Pacientes con enfermedad autoinmune/sistémica en tratamiento con inmunosupresores y/o terapia biológica o que va a iniciar tratamiento de forma inmediata.
- Pacientes con glomerulonefritis membranosa / nefropatía / proteinuria por VHC.
- Pacientes con historia de hepatocarcinoma.

**Plan terapéutico en pacientes cirróticos, pacientes con grado de fibrosis 3 y pacientes con grado de fibrosis <3 y con determinadas situaciones clínicas (cuadro 1).**

Tendrán la consideración de pacientes cirróticos si F4 METAVIR y/o fibroscan >12,5KPa y/o diagnóstico por imagen.

Tendrán la consideración de pacientes con grado de fibrosis 3, si fibroscan entre 9,5 y 12,5 KPa (ambos valores incluidos).

En cuanto a las duraciones de tratamiento reflejadas en este plan, se podrán considerar otras duraciones inferiores de acuerdo a la ficha técnica y a las evidencias científicas.

**Según genotipos**

**Genotipos 1 y 4**

Estará priorizada la terapia de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con/sin RBV y con/sin dasabuvir, según ficha técnica, (en adelante terapia priorizada), salvo las siguientes excepciones:

- Pacientes **trasplantados hepáticos** en tratamiento con inmunosupresores contraindicados a la terapia priorizada (ver anexo I).
- Pacientes **cirróticos descompensados**: SOF+LDV+/-RBV 24 semanas

- Pacientes en tratamiento con **fármacos contraindicados a la terapia priorizada** (según ficha técnica o bases de datos tipo The University of Liverpool, Micromedex y/o UptoDate), en los que el informe del médico especialista prescriptor de este fármaco justifique la imposibilidad de manejar esta interacción, sustituir o suspender temporalmente (durante la terapia antiviral) el tratamiento con dicho fármaco. En este supuesto, la terapia preferente es SOF+LDV+RBV 12 semanas o SOF+LDV+/-RBV 24 semanas.
- Pacientes **coinfectados con VIH** que han recibido múltiples tratamientos antirretrovirales por fracaso terapéutico y sin alternativas terapéuticas a los IPs o ITNNs contraindicados a la terapia priorizada (ver apartado “pacientes coinfectados”).
- Pacientes **trasplantados renales** en tratamiento con inmunosupresores. La terapia preferente es:
  - Cirróticos: SOF+LDV+RBV 12 semanas o SOF+LDV+/-RBV 24 semanas.
  - No cirróticos: SOF+LDV 12 semanas.
- Pacientes con indicación de pautas que incluyan ribavirina y **con antecedente de intolerancia grave a ribavirina** (toxicodermia grave o alergia que no pueda desensibilizarse o interrupción de tratamiento previo por toxicidad a ribavirina), **pancitopenia basal significativa** (hemoglobina < 11g/dL) o **cardiopatía severa**.
  - En G1b cirróticos, de acuerdo a la evidencia científica se valorará el uso de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir sin RBV. Si no se considera adecuada esta opción, la alternativa es SOF+LDV 24 semanas. En G1b no cirróticos (F3 o cuadro 1) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir sin RBV.
  - En G1a y 4: SOF+LDV 12 semanas en pacientes no cirróticos (F3 o cuadro 1) o 24 semanas en pacientes cirróticos.
- **Fracaso a AAD:** En pacientes con fracaso a nuevas terapias con antivirales directos se recomienda repetir genotipo y realizar un estudio de resistencias.
  - Tras fracaso a IP+PEG+RBV:
    - En pacientes cirróticos: SOF+LDV+RBV 12 semanas o SOF+LDV+/- RBV 24 semanas.
    - En pacientes no cirróticos (F3 o pacientes cuadro1): SOF+LDV+RBV 12 semanas o en caso de suspender RBV se puede valorar la extensión del tratamiento de SOF+LDV a 24 semanas.

- Tras fracaso a SOF+SIM+/-RBV:
  - SOF+LDV+RBV 24 semanas
- Tras fracaso a SOF+LDV+/-RBV: valoración individualizada por el Comité Clínico Asistencial tras la aportación de los estudios de resistencias en NS5A y Q80K.
- Tras fracaso a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con/sin RBV y con/sin dasabuvir: Valoración individualizada por el Comité Clínico Asistencial tras la aportación de los estudios de resistencias (incluyendo Q80K).

### **Pacientes coinfectados**

En pacientes coinfectados, entre otras cuestiones, hay que tener en cuenta que:

- Si el paciente recibe como potenciador ritonavir dentro su tratamiento antirretroviral, ritonavir se debe suspender.
- Si el paciente recibe darunavir o atazanavir, se recomienda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con dasabuvir en G1. En pacientes con G4, al tratarse únicamente con ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir no se recomienda el uso de algunos IP o su uso está contraindicado.
- Si está en tratamiento con antirretrovirales contraindicados por interacciones con la terapia priorizada conviene construir un nuevo esquema antirretroviral adecuado durante la duración del tratamiento de la HCC. Finalizado este tratamiento del VHC, los pacientes retornarán a su pauta antirretroviral previa.

<b>Genotipo G2</b>
--------------------

- Pacientes **cirróticos y no cirróticos** (F3 y cuadro 1):
  - SOF+RBV 24 semanas
  - SOF+RBV+PEG 12 semanas
- Pacientes **trasplantados hepáticos** (ver anexo I).
- **Fracaso a AAD**: valoración individual por el Comité Clínico Asistencial tras repetir genotipo y estudio de resistencias.

<b>Genotipo G3</b>
--------------------

- Pacientes **cirróticos y no cirróticos** (F3 y cuadro 1)

- SOF+PEG+RBV 12 semanas o SOF+DCV+RBV (24 semanas paciente cirrótico o 12 semanas no cirrótico).

En la elección de la terapia sin contraindicación a PEG hay que tener en cuenta:

- el riesgo adicional de desarrollo de resistencias con DCV, comprometiendo la rescatabilidad de los posibles fracasos a esta terapia.
- la mayor eficiencia del tratamiento SOF+PEG+RBV.
- En caso de contraindicación o intolerancia a RBV: SOF+DCV 24 semanas.
- **Pacientes trasplantados hepáticos** (ver anexo I).
- **Fracaso a:**
  - SOF+PEG+RBV:
    - SOF+DCV+RBV 24 semanas (tanto cirróticos como no cirróticos - F3 y cuadro 1-)
  - SOF+DCV+/-RBV: valoración individual por el Comité Clínico Asistencial tras repetir genotipo y estudio de resistencias.

### **Pacientes coinfectados**

En pacientes coinfectados hay que tener en cuenta que se debe de ajustar la dosis de daclatasvir en función del tratamiento antirretroviral. Según ficha técnica y los actuales antirretrovirales disponibles en Osakidetza, la dosis de daclatasvir se ajustará a:

- 30 mg si se incluye atazanavir
- 90 mg si se incluye efavirenz.

<b>Genotipos G5 y G6</b>
--------------------------

Tratamiento individualizado

**Las excepciones a este plan serán tratadas de manera individualizada por el Comité Clínico Asistencial.**

### Abreviaturas

AAD: Antivirales de acción directa  
DCV: Daclatasvir  
IP: Inhibidor de la proteasa  
ITNN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido  
LDV: Ledipasvir  
PEG: Peginterferon alfa  
RBV: Ribavirina  
SIM: Simeprevir  
SOF: Sofosbuvir

### Anexo I. Recidiva postrasplante hepático

<b>Genotipo</b>	<b>F0-F3</b>	<b>Cirrosis compensada</b>	<b>Cirrosis descompensada / HFC</b>
<b>1 1a 1b</b>	SOF+LDV±RBV (12 s)	SOF+LDV±RBV (24 s)	SOF+LDV±RBV (24 s)
<b>2</b>	SOF+RBV (24 s)	SOF+RBV (24 s)	
<b>3</b>	SOF+DCV±RBV (12 s)	SOF+DCV±RBV (24 s)	
<b>4</b>	SOF+LDV±RBV (12 s)	SOF+LDV±RBV (24 s)	SOF+LDV±RBV (24 s)

## Anexo II: Plan de actuación terapéutica de la Hepatitis C Crónica (HCC) en Osakidetza para pacientes monoinfectados y coinfectados. Noviembre de 2017



ZUZENDARITZA NAGUSIA  
DIRECCION GENERAL

### PLAN DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA DE LA HEPATITIS C CRÓNICA (HCC) EN OSAKIDETZA PARA PACIENTES MONOINFECTADOS Y COINFECTADOS.

Noviembre de 2017

Este plan es fruto del consenso de los miembros del COMITÉ CLÍNICO ASISTENCIAL DE LA ESTRATEGIA PARA LA ATENCIÓN DE LA HEPATITIS C EN EUSKADI.

El objetivo es el tratamiento de la HCC por VHC en pacientes con cualquier grado de fibrosis. El inicio de los tratamientos se realizará con un ritmo uniforme priorizando los pacientes teniendo en cuenta su situación clínica y riesgo transmisibilidad.

Una vez cumplimentado en su totalidad el formulario de HCC y después que los comités de HCC de las organizaciones sanitarias de Osakidetza aprueben las solicitudes de nuevos tratamientos de acuerdo al plan, antes de su dispensación, se trasladarán estas solicitudes a la Organización Central de Osakidetza.

Se recomienda una especial atención sobre los aspectos de seguridad de estos nuevos fármacos, antes de iniciar el tratamiento del VHC.

Este plan se actualizará de acuerdo a nuevas evidencias científicas, a modificaciones de las fichas técnicas de estas terapias o a la inclusión en la financiación del SNS de nuevos medicamentos.

## PLAN TERAPÉUTICO

Para todos los genotipos estará priorizada la terapia de GLECAPREVIR, PIBRENTASVIR (Maviret®). En los casos en los que no sea adecuado el uso de la terapia priorizada (contraindicación, interacciones...), se utilizará la terapia más eficiente entre las alternativas para el paciente (ver anexo 1).

En el caso de pacientes **coinfectados con VIH** en tratamiento con fármacos **antirretrovirales** que estén **contraindicados por interacciones con Maviret®** se utilizará, bien una terapia antiVHC distinta a la priorizada o bien se modificará el tratamiento antirretroviral, teniendo en cuenta los costos de ambos tratamientos. En caso de que se modifique la terapia antirretroviral, finalizado el tratamiento del VHC, los pacientes retornarán a su pauta antirretroviral previa, si ésta fuera más eficiente.

En pacientes con **fracaso a nuevas terapias con antivirales directos** se recomienda repetir genotipo y realizar un estudio de resistencias. La terapia priorizada es SOFOSBUVIR, VELPATASVIR, VOXILAPREVIR (Vosevi®). En los casos en los que no sea adecuado el uso de la terapia priorizada, las propuestas de tratamiento solicitado serán tratadas de manera individualizada por el Comité Clínico Asistencial.

### Anexo 1. Relación de medicamentos AAD según costes

Ordenado de menor a mayor coste:

1. Maviret (G1-6)
2. Epclusa (G1-6)
3. Harvoni 8 semanas (G1,4,5,6)
4. Zepatier 12-16 semanas (G1,4)
5. Harvoni 12-24 semanas (G1,4,5,6)

## Anexo III: Plan de actuación terapéutica de la Hepatitis C Crónica (HCC) en Osakidetza para pacientes mono infectados y coinfectados. Febrero del 2020.

### PLAN DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA DE LA HEPATITIS C CRÓNICA (HCC) EN OSAKIDETZA PARA PACIENTES MONOINFECTADOS Y COINFECTADOS.

Febrero de 2020

Este plan es fruto del consenso de los miembros del COMITÉ CLÍNICO ASISTENCIAL DE LA ESTRATEGIA PARA LA ATENCIÓN DE LA HEPATITIS C EN EUSKADI.

El objetivo es el tratamiento de la HCC por VHC en pacientes con cualquier grado de fibrosis. Una vez cumplimentado en su totalidad el formulario de HCC, los comités de HCC de las organizaciones sanitarias de Osakidetza evaluarán las solicitudes de nuevos tratamientos de acuerdo al plan.

Este plan se actualizará de acuerdo a nuevas evidencias científicas, a modificaciones de las fichas técnicas de estas terapias o a la inclusión en la financiación del SNS de nuevos medicamentos.

Para todos los genotipos estará priorizada la terapia de SOFOSBUVIR / VELPATASVIR (Epclusa®). En los casos en los que no sea adecuado el uso de la terapia priorizada (contraindicación, interacciones...), se utilizará la terapia más eficiente entre las alternativas para el paciente (ver anexo 1).

En pacientes con fracaso a nuevas terapias con antivirales directos se recomienda repetir genotipo y realizar un estudio de resistencias. La terapia priorizada es SOFOSBUVIR, VELPATASVIR, VOXILAPREVIR (Vosevi®).

#### Anexo 1. Relación de medicamentos AAD según costes

Ordenado de menor a mayor coste independientemente de la duración:

1. Epclusa
2. Maviret / Zepatier
3. Vosevi

Por razones de eficiencia, se recomienda que los tratamientos no iniciados se ajustan al nuevo plan.

Por último se informa que, una vez cumplimentado en su totalidad el formulario de HCC y después que los comités de HCC de las organizaciones sanitarias de Osakidetza aprueben las solicitudes de nuevos tratamientos de acuerdo al nuevo plan, no es necesario remitirlas a la Dirección General de Osakidetza.

Ruego su difusión entre los servicios clínicos afectados y el servicio de farmacia de tu organización.

Atentamente,

En Vitoria-Gasteiz, a 14 de febrero de 2020

**Andoni Arcelay Salazar**  
DIRECTOR ASISTENCIA SANITARIA

**Anexo IV: Organigrama funcional del centro de atención a las adicciones  
Bitarte**



# **ORGANIGRAMA FUNCIONAL DEL CENTRO DE ATENCION A LAS ADICCIONES BITARTE**

**José Manuel Chouza Pérez.**

**Vanesa Sanz Largo.**

**Donostia Enero 2019**

## 1.- INTRODUCCION

El Centro de Atención a las Adicciones BITARTE, es un dispositivo asistencial de carácter terciario que pertenece a la Red de Salud Mental de Gipuzkoa.

Este dispositivo surge de la necesidad de dar respuesta a los cambios en la problemática en el terreno de las adicciones que se han ido planteando en el transcurso de los últimos años.

Su origen y estructura se apoya en el Programa de Objetivos Intermedios Bitarte que tan buenos resultados ha obtenido en el campo de la atención a los pacientes dependientes a opiáceos.

Dicho programa fue creado a principios de los años 90, iniciando su andadura el día 1 de enero de 1.992, como respuesta a la problemática socio sanitaria planteada por el consumo de opiáceos en la población guipuzcoana.

A lo largo de la historia se han ido produciendo cambios en la concepción y el manejo de los pacientes que presentaban estos problemas de adicciones, especialmente en los dependientes a opiáceos.

En un principio se introdujo el tratamiento con agonistas opiáceos, fundamentalmente la Metadona (MTD), debido a que se trata de un opiáceo sintético, de vida media larga (aproximadamente 24h) que se administra por vía oral y que permite eliminar el síndrome de abstinencia y reducir el deseo de consumo.

Originariamente, la MTD fue utilizada exclusivamente con fines de desintoxicación. Posteriormente se observó que la práctica orientada a la abstinencia total conllevaba un alto número de fracasos y en muchos casos no lograba reducir la transmisión de enfermedades infecto – contagiosas, uno de sus principales objetivos.

Fue entonces cuando nació una nueva filosofía orientada a la reducción del daño, que conllevó una modificación en el abordaje de estos pacientes, extendiéndose el uso de MTD en Programas de Mantenimiento con Metadona (PMM), o como en nuestro caso en Programas de Objetivos Intermedios.

Actualmente, existe un consenso unánime en la comunidad científica acerca de las ventajas de los PMM ya que logran tasas de retención al tratamiento superiores a las obtenidas por otro tipo de programas, producen importantes reducciones del consumo y mantienen mayores periodos de abstinencia que otros tratamientos, a la vez que reducen las tasas de infección por VIH, VHC, Tuberculosis etc, por medio de la disminución de conductas de riesgo, así como las tasas de delincuencia y morbi-mortalidad. Así mismo mantienen a los pacientes en contacto con otros recursos sociosanitarios.

Además, generalmente permiten mejorar la adaptación familiar y social de la persona drogodependiente. Todo ello hace que, en la actualidad, los PMM sean considerados como el tratamiento de elección para los pacientes dependientes de heroína.

Sin embargo, en el ámbito de la práctica clínica, junto a los beneficios derivados de los PMM se observan también diversas dificultades relacionadas principalmente con el número de abandonos del tratamiento y de recaídas en el consumo. Posiblemente uno de los mayores problemas de estos programas haya sido que su rápida expansión no se ha acompañado de un modelo asistencial integral.

Desde otro punto de vista, la asistencia a las adicciones en general ha sido tratada de forma muy diversa, dependiendo de las diferentes perspectivas teóricas adoptadas que han sido formuladas

como modelos genéricos explicativos en un sentido amplio del fenómeno del consumo de drogas y, por ende, del abuso y la dependencia.

Por una parte, los problemas de alcoholismo, tan comunes en nuestra sociedad, tradicionalmente han sido tratados desde la perspectiva pública en los Centros de Salud y posteriormente en los Centros de Salud Mental, existiendo recursos privados que articulan el problema desde diferentes supuestos teóricos como son Alcohólicos Anónimos, Proyecto Hombre, etc.

Parecida es la situación en cuanto al resto de las toxicomanías no alcohólicas, así como de las conocidas como Adicciones sin sustancia.

Conscientes de la insuficiencia que supone un POI basado casi en exclusiva en el manejo farmacológico, nuestro Servicio se establece como un centro de tratamiento global, esto es, un espacio en el que se ofrece al paciente una atención completa e individualizada desde una perspectiva biopsicosocial por parte de un equipo multiprofesional.

El objetivo del presente trabajo es la creación, a partir de una estructura eficaz y consolidada como es el POI Bitarte, de un Centro Integral de Tratamiento de Conductas Adictivas que optimice los recursos existentes y aproveche el conocimiento adquirido en este campo por profesionales ampliamente experimentados en este tipo de patologías.

## **PLANIFICACION DEL SERVICIO**

### **1.- MISION**

Se trata de un dispositivo especializado específico, de intensidad media-alta, donde se presta un servicio ambulatorio a pacientes cuyo primer diagnóstico sea el de Adicción, a través del contacto regular entre los profesionales y los pacientes con el propósito del control de su trastorno y de las dificultades sociales y clínicas asociadas. Este contacto puede, si se requiere, puede ser a largo plazo.

Incluye los siguientes programas:

- 1.- Programa de Mantenimiento con Metadona.
- 2.- Programa de Patología Dual.
- 3.- Programa de Alcoholismo.
- 4.- Programa de Tratamiento de otras Toxicomanías, no alcohólicas.
- 5.- Programa de Adicciones sin Sustancias.
- 6.- Programa Libre de Drogas.
- 7.- Programa Aterpe.

### **2.- OBJETIVOS**

Como objetivo general y desde una perspectiva biopsicosocial, se persigue el logro de una mayor calidad de vida del paciente por medio de la atención a sus distintos aspectos tanto biológicos como psicológicos y sociales.

De manera específica, nos planteamos los siguientes objetivos:

- Con respecto al Paciente:
  - Reducir o suprimir el consumo de tóxicos.
  - Incrementar la toma de conciencia de los consumidores de drogas sobre los riesgos y daños asociados a su consumo, con el fin de poder disminuir, paliar o eliminar dichos daños.
  - Fomentar la adquisición de autonomía personal que permita la reinserción social, familiar y laboral del paciente.
  - Facilitar el acceso a los recursos sociales y sanitarios fomentando el buen uso de los mismos.
  - Procurar una oferta terapéutica integral.
  
- Con respecto a la Sociedad:
  - Disminuir y dificultar el tráfico ilegal de sustancias estupefacientes.
  - Evitar la propagación de enfermedades infecto – contagiosas y que esta población pueda actuar como reservorio.
  - Evitar actos de carácter antisocial como robos, agresiones y delincuencia en general.

### **3.- PROCEDIMIENTO**

#### **A.- Origen de la Derivación:**

Los pacientes que soliciten el tratamiento especializado podrán acceder a él de la siguiente manera:

- Programa de Mantenimiento con Metadona:
  - Iniciativa Propia.
  - Derivados por Atención Primaria.
  - Derivados desde un CSM.
  - Derivados desde cualquier Hospital.
  - Derivados de cualquier Dispositivo Asistencial.
  
- Programa Aterpe:
  - Derivado por el programa de Cáritas, Aterpe.
  
- Resto de los Programas:

Aunque la filosofía con la que se inicia este proyecto es la atención integral de las adicciones en el territorio histórico de Gipuzkoa, por cuestiones de operatividad, en

una primera fase se atenderán pacientes del área de Donostialdea que incluye a los atendidos en los CSM de:

- Donostia Eguía.
- Donostia Amara.
- Donostia Ondarreta.
- Rentería.
- Andoain.
- Irún.

En fases posteriores esta atención se extenderá a todo el territorio, bien con la derivación del resto de CSM, bien con la creación de otros espacios de similares características en las comarcas de Tolosaldea, Goierri, Urola Costa y Alto y Bajo Deba.

Se crea un formulario de admisión para cada programa, que serán rellenados por el facultativo derivante y que posteriormente con la ayuda de consultas no presenciales será analizado por el equipo terapéutico que decidirá si los programas disponibles son los adecuados para abordar el problema de adicción del paciente.

#### **B.- Adjudicación del Terapeuta:**

Con la información recabada, el equipo asistencial tomará la decisión más adecuada en relación con el profesional que asumirá el caso y la orientación del plan terapéutico. El terapeuta asignado, o persona en quien delegue, actuará como gestor del caso coordinando las acciones necesarias para una mejor evolución del mismo a todos los niveles. A todos los pacientes se les adjudicará una enfermera responsable para la realización de los procedimientos que se consideren necesarios.

#### **C.- Recepción:**

Las citaciones en caso de admisión serán realizadas por el personal administrativo de Bitarte. En este momento se adjudicará, además, un número de historia clínica (único por paciente) que servirá tanto para el episodio actual como para eventuales episodios posteriores.

#### **D.- Consulta de Evaluación Diagnóstico:**

Con la información recabada, el terapeuta asignado al caso efectuará las consultas de evaluación necesarias para, a través de la anamnesis, la exploración física, la exploración psicopatológica, la detección de necesidades sociales y, si fuera preciso, la petición de pruebas complementarias, establecer el diagnóstico del caso.

#### **E.- Establecimiento del Plan Terapéutico:**

Una vez establecido el diagnóstico a través de los pasos anteriores, el terapeuta del caso, de acuerdo con el paciente, establecerá el plan terapéutico más adecuado que incluirá:

- Declaración de Objetivos del Tratamiento: Tanto de los generales antes expuestos como de los individuales, que quedarán recogidos en el contrato terapéutico.
- Normativa del Centro:
  - Horario de citación.
  - Criterios de exclusión.
  - Controles de orina o sangre cuando proceda.
  - Posibles seguimientos médicos, psicológicos, de enfermería y psicosociales.
  - Necesidad de informar sobre cualquier tratamiento a que se someta el paciente, así como de informar a otros profesionales sanitarios de la inclusión en este programa.
- Tipología intervención: Farmacológica, Psicoterapéutica, Social o Programas específicos.
- Plazos de revisión diagnóstica y terapéutica.
- Plazo temporal provisional.

En este momento el paciente firmará el correspondiente contrato terapéutico y el consentimiento informado si el plan previsto para su tratamiento lo precisa.

#### **F.- Consultas de Seguimiento:**

El desarrollo del plan terapéutico implica la realización de consultas de seguimiento, básicas para realizar una efectiva continuidad de cuidados y para conseguir los objetivos previamente consensuados. Estas consultas se realizarán mediante una periodicidad previamente pactada y adecuada a cada caso, durante un tiempo igualmente pactado. Todas las citas se establecerán mediante procedimiento de cita previa.

#### **G.- Salida:**

Una vez concluido el proceso terapéutico, o una vez que éste se encuentre lo suficientemente estabilizado, el paciente podrá ser derivado a atención primaria o ser dado de alta. Se realizará en todos los casos un informe de alta de su episodio.

### **4.- EQUIPO HUMANO MULTIDISCIPLINAR**

Nuestro centro dispone de una amplia oferta asistencial y una larga experiencia en el tratamiento de las adicciones. Cuenta con un equipo multidisciplinar bien formado y compuesto por:

- Médico Psiquiatra.
- Psicólogo Clínico.
- Equipo de Enfermería especialista en Psiquiatría.
- Trabajador Social.
- Auxiliar de Clínica.

- Administrativo.
- Responsable de Seguridad.

## **Funciones Específicas De Cada Miembro**

### **1.- Médico Psiquiatra:**

- Elaboración y cumplimentación de la Historia Clínica.
- Solicitud de pruebas complementarias, analíticas, radiológicas, psicométricas y psicodiagnósticas.
- Realización del diagnóstico psiquiátrico.
- Indicación de tratamiento y elaboración del Plan de Atención individualizado.
- Evaluación y orientación terapéutica de la patología orgánica de los pacientes.
- Seguimiento de la evolución de los pacientes en el programa y toma de decisiones en cuanto a la permanencia en él.
- Indicación y prescripción del tratamiento farmacológico sustitutivo y otros tratamientos biológicos y psicoterapéuticos, tanto los facilitados en el Centro como en las oficinas de farmacia colaboradoras, a través de la correspondiente receta oficial.
- Coordinación con otros servicios asistenciales; atención primaria, especializada e indicación de derivación si procede.
- Actuación en situación de crisis con determinación de la actitud a tomar.
- Realización de informes médicos, con la colaboración de los coterapeutas, sobre los pacientes atendidos.
- Participación en actividades de promoción de la salud, rehabilitación y reinserción.
- Participación en sesiones clínicas y actividades de formación continuada.
- Desarrollo de actividades de docencia e investigación.

### **2.- Psicólogo Clínico:**

- Elaboración y cumplimentación de la Historia Clínica.
- Realización de pruebas psicométricas y psicodiagnósticas.
- Realización del diagnóstico psicológico.
- Colaboración con el Médico psiquiatra en la Indicación de tratamiento y elaboración del Plan de Atención individualizado.
- Técnicas de intervención psicoterapéutica en sus diversas modalidades.
- Seguimiento de la evolución de los pacientes en el programa y toma de decisiones en cuanto a la permanencia en él.
- Coordinación con otros servicios asistenciales; atención primaria, especializada e indicación de derivación si procede.

- Colaboración en situación de crisis y asesoramiento en cuanto a la actitud a tomar.
- Realización de informes psicológicos, con la colaboración de los coterapeutas, sobre los pacientes atendidos.
- Participación en actividades de promoción de la salud, rehabilitación y reinserción.
- Participación en sesiones clínicas y actividades de formación continuada.
- Desarrollo de actividades de docencia e investigación.

### **3.- Enfermeras Psiquiátricas:**

Elaboración de planes de cuidados de enfermería de acuerdo con el plan individual de tratamiento.

- Administración de medicación prescrita y seguimiento de los pacientes que así lo requieran.
- Participación en actividades terapéuticas y programas clínicos estructurados, en colaboración con el personal facultativo.
- Realización de los procedimientos de enfermería que se requieran.
- Participación en la coordinación entre las diferentes estructuras que participan en el proceso asistencial de los pacientes.
- Colaboración con los facultativos en la elaboración de informes médicos y psicológicos.
- Participación en actividades de promoción de la salud, rehabilitación y reinserción.
- Participación en sesiones clínicas y actividades de formación continuada.
- Desarrollo de actividades de docencia e investigación.

### **4.- Diplomado en Trabajo Social:**

- Facilitar el acceso de los pacientes y familiares a los recursos y servicios no sanitarios.
- Coordinación entre recursos sanitarios y sociales.
- Desarrollo de intervenciones de trabajo social.
- Visita y atención domiciliaria a los pacientes que lo requieran.
- Participación en el desarrollo de actividades terapéuticas en el ámbito psicosocial.
- Realización, con la colaboración de los distintos terapeutas, de informes sociales.
- Participación en sesiones clínicas y actividades de formación continuada.
- Desarrollo de actividades de docencia e investigación.

### **5.- Auxiliar de Clínica:**

- Control y distribución de los pacientes dentro del centro.
- Recogida y manipulación de muestras biológicas para analíticas.

- Recepción de pedidos de farmacia y almacén, en colaboración con el diplomado en enfermería.
- Recogida de signos clínicos (talla, peso y temperatura) y observación del paciente por indicación de enfermería y personal facultativo.
- Preparación y limpieza del material sanitario.
- Participación en reuniones clínicas y con pacientes si así lo indica el responsable terapéutico.

#### **6.- Administrativa:**

- Garantizar el acceso al centro.
- Recepción y control de pacientes y familiares.
- Apertura de episodios clínicos y toma de datos demográficos.
- Gestión de las citas de los pacientes, en colaboración, si procede, con los profesionales asistenciales.
- Atención al teléfono del centro e información.
- Recepción, registro, envíos y distribución de la correspondencia.
- Escaneado de documentación.
- Tareas administrativas en relación con mantenimiento, partes de averías, suministros y pedidos.
- Cuidado y control del material informático y de oficina.

#### **7.- Guarda de Seguridad:**

- Control del acceso al centro de pacientes.
- Control en la introducción de materiales prohibidos
- Velar por el mantenimiento del orden
- Velar por la seguridad de profesionales y enseres.

### **PROGRAMA DE MANTENIMIENTO CON METADONA.**

#### **1.- ACCESO AL PMM:**

Los pacientes que acuden a nuestro Centro por un problema de dependencia a los opiáceos son recibidos en primera instancia por el personal administrativo que procederá a la obtención de los datos demográficos y a la apertura de la historia clínica correspondiente.

Posteriormente y tras la adjudicación de una enfermera referente, la Auxiliar de clínica obtendrá una muestra de orina fiable, pudiéndose realizar el urianálisis "in situ" a criterio del facultativo.

Las muestras obtenidas serán posteriormente remitidas al laboratorio de análisis clínicos de referencia.

Más tarde, es recibido por el Psiquiatra que realizará una primera entrevista de evaluación.

- Se realizará la historia toxicológica, incluyendo la participación en otros programas si los hubiera realizado.
- Se establecerá el Plan Individualizado de tratamiento, fijando el grado de motivación y los objetivos comunes que se planteen.
- Se solicitará además, analítica sanguínea que incluirá además de los parámetros de rutina, la determinación de su situación serológica.

#### **a.- Criterios de Inclusión:**

En sentido estricto, el único criterio de inclusión exigible es el diagnóstico confirmado de dependencia a opiáceos.

Desde el punto de vista clínico se especifican las siguientes situaciones:

- Ser mayor de 18 años: En los menores de edad es necesario el consentimiento informado por escrito de sus padres o tutores legales.
- A petición del paciente con diagnóstico de dependencia a opiáceos siempre y cuando no exista contraindicación.
- Drogodependencias crónicas de varios años de duración, con fracasos repetidos en los tratamientos de desintoxicación y/o estancias en comunidades terapéuticas.
- Pacientes que no consiguen la abstinencia a través de programas de desintoxicación o con el seguimiento de programas libres de fármacos.

#### **b.- Criterios de Exclusión:**

En general, la falta de cumplimiento de alguno de los criterios específicos de inclusión como:

- Ausencia de dependencia a opiáceos.
- Menores de 18 años sin autorización.
- Hipersensibilidad a la metadona.

## **2.- FIRMA DE CONTRATOS**

Si se considera que cumple criterios para su inclusión en el PMM se le explicará en primer lugar lo relativo al tratamiento con Metadona, sus ventajas e inconvenientes, así como todo lo relativo a la sustancia, tras lo cual firmará el correspondiente consentimiento informado del que se le facilitará una copia.

Por otra parte, se le explicarán también, las normas de funcionamiento del programa que deberá aceptar por escrito, plasmadas en el contrato terapéutico, del cual también se le facilitará copia escrita.

#### ❖ **Criterios de Expulsión:**

En general pueden constituir criterios de expulsión todos aquellos comportamientos que supongan un incumplimiento del contrato terapéutico.

- La expulsión del programa debe basarse en un razonamiento clínico sólido, en el que se contemplen a la vez los intereses del paciente y del programa.
- Siempre que sea posible y en función del motivo del incumplimiento, es recomendable utilizar el apercibimiento previo antes de tomar la decisión drástica de la expulsión.
- Cada caso habrá de ser valorado de forma individual.
- Deberá asegurarse la continuidad asistencial del paciente, realizando el correspondiente decalaje (2 – 3 mg/día) y derivando posteriormente a su CSM de referencia para seguimiento durante el periodo de expulsión.
- Los motivos de la expulsión serán registrados en la historia clínica y si el paciente lo solicita se le expondrá por escrito el motivo de la expulsión.
- No podrá ser admitido nuevamente en el PMM hasta que el equipo terapéutico lo decida. Dependiendo del motivo de la expulsión, esta se mantendrá habitualmente entre uno y seis meses, pudiendo establecerse en casos muy graves, de manera indefinida.

### **3.- TRATAMIENTO CON METADONA**

#### **a.- Fase de Inducción:**

A partir de los datos obtenidos en la anamnesis, se establece una dosis aproximativa de metadona.

- En esta primera ocasión se facilitará fraccionada, realizando una toma presencial en el centro y la entrega de la otra fracción con indicación de ingerirla a las 8 horas, fijando nueva cita al día siguiente.
- En la siguiente entrevista se exploran signos de deprivación o supradosis y tras interrogar al paciente sobre el consumo de opiáceos en este periodo, se ajusta la dosis facilitando nuevamente la dosis fraccionada.
- Al tercer día y si no se aprecian signos que lo desaconsejen, se facilita la dosis completa que deberá ser tomada en el centro.

En la primera semana las dosis pueden ser modificadas prácticamente de forma diaria y será realizada por el Médico o las Enfermeras Especialistas (un máximo de 10mg en cada ajuste).

La finalización de la fase de inducción se consigue con la determinación de la dosis adecuada para la estabilización y la dosificación se mantenga estable durante más de una semana y sea considerada adecuada por el Médico y el paciente.

#### **b.- Fase de Estabilización y Mantenimiento:**

La duración de esta fase es variable, siempre en función de los objetivos y beneficios que se persigan en el tratamiento.

- Se realizarán urianálisis semanales y dependiendo de la evolución del paciente se facilitarán las dosis correspondientes a la semana.
- Si tras tres semanas de tratamiento no se detectan consumos paralelos y el paciente así lo solicita, se realizará la derivación a la oficina de farmacia correspondiente donde le serán facilitadas las dosis.
- Si el equipo terapéutico así lo considera, los urianálisis se espaciarán hasta un máximo de un mes.

### **c.- Fase de Finalización:**

No debe plantearse sin una previa estabilidad mantenida. La pauta de reducción de la dosis será decidida por el médico responsable, previa información al paciente y procurando dentro de lo posible, establecerla de acuerdo con él. Se llevará a cabo de manera gradual y durante el tiempo que se considere adecuado.

El programa se dará por finalizado cuando nos encontremos ante alguna de las siguientes situaciones:

- Alta Terapéutica: Por haber cubierto los objetivos pactados mediante el plan terapéutico y considerarse oportuno su paso a un programa libre de drogas.
- Alta por derivación: Por derivación a otros programas.
- Alta Forzada: Por incumplimiento del contrato terapéutico.
- Alta por abandono: Por abandono del programa.
- Alta voluntaria.
- Alta por fallecimiento.

## **4.- ASPECTOS ORGANIZATIVOS**

### **a.- Circuito de la Metadona:**

- Suministrada por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Donostia en forma de disolución acuosa con una concentración de 10mg por mililitro. En casos especiales puede solicitarse Metadona en comprimidos si las circunstancias del paciente así lo aconsejan (viajes....) teniendo siempre en cuenta el objetivo del programa de dificultar en lo posible el tráfico de estupefacientes.
- Llegará al Centro de Adicciones por valija interna, y se depositará en la caja fuerte del centro en las condiciones adecuadas.
- Previamente a su distribución, se enviará una muestra a un segundo laboratorio (Sanidad) que comprobará si la disolución es la indicada.
- Posteriormente será facilitada a los pacientes por las enfermeras referentes e la forma indicada por el facultativo responsable.
- Las dosis aportadas por las oficinas de farmacia colaboradoras serán indicadas a través de las recetas oficiales correspondientes que se dirigirán al Colegio Oficial de Farmacéuticos de Gipuzkoa, encargándose éste de su distribución.

#### **b.- Pacientes con tratamiento de Metadona en Farmacia:**

- Cuando el paciente desarrolle una evolución favorable de forma mantenida, podrá optar a la recogida de dosis de Metadona en Farmacia.
- El equipo valorará si este hecho puede ser beneficioso para el paciente, aunque suponga una disminución del contacto con el centro.
- Si se decide lo adecuado de este procedimiento, se requerirá que el paciente firme la "hoja de derivación del paciente a la oficina de farmacia", la cual será enviada por E-mail a la farmacia que le haya sido asignada.
- Así mismo, de forma mensual se enviará la comunicación correspondiente a dicho mes con la dosis y la receta de Metadona que precisará.
- Se establecerá una frecuencia mínima de uriconroles y citas con los profesionales del equipo.
- En caso de incumplimiento de esta condición, se advertirá vía farmacia de la necesidad de acudir al centro y si el paciente siguiese sin contactar se valorará la suspensión de este procedimiento previo aviso al paciente.

#### **c.- Petición y Realización de Informes:**

Como norma general, todo informe habrá de solicitarse al terapeuta responsable por medio de una cita y al menos con 15 días de antelación.

Se hará constar:

- Fecha de inicio en el programa.
- Episodios abiertos y fechas correspondientes.
- Evolución analítica.
- Procedimientos de enfermería.

Posteriormente el facultativo responsable introducirá los datos correspondientes a los criterios clínicos y psicológicos, así como el diagnóstico, el tratamiento prescrito y las recomendaciones pertinentes firmando posteriormente el informe.

Los informes serán entregados en mano al paciente o por las vías establecidas a los órganos judiciales competentes.

#### **d.- Faltas de Asistencia:**

Como norma general, si el paciente no se presenta a su cita de dispensación se actuará como sigue:

- El paciente no acude:
  - Si la ausencia es de 1 a 3 días, se dispensará la dosis habitual.

- Si la ausencia es de 4 a 6 días, se dispensará la mitad de la dosis que se irá incrementando progresivamente hasta alcanzar la anterior.
- Si la ausencia es mayor de 7 días, se volverá a la fase de inducción.
- El paciente acude fuera de su hora:
  - No justificado: El administrativo se encargará de remitir al paciente al día siguiente, donde se le dispensará su dosis habitual.
  - Justificado: El administrativo lo comunicará al terapeuta y este decidirá la intervención a llevar a cabo.
- El paciente no acude a las consultas de seguimiento:
  - La Enfermera referente se pondrá en contacto con la oficina de farmacia, indicando que no se faciliten más dosis e indiquen al paciente que debe acudir al centro a retirarlas.

#### **e.- Dispensación de Metadona del paciente a otras personas:**

Como criterio general solo se dispensará Metadona a los pacientes y/o responsables asignados.

En caso de pacientes que justifiquen su ausencia y no tengan asignado familiar responsable, se designará un responsable al que previa identificación personal se le suministrará la Metadona.

#### **f.- Pérdida de Dosis:**

- Pérdida puntual: Se procederá individualmente a la valoración de los motivos de dicha pérdida y a la decisión de su reposición o no.
- Pérdidas reiteradas: Presencia diaria en el centro y toma de Metadona supervisada.
  - Vómito en el domicilio: Aconsejar un tiempo de espera (20 minutos después del vómito) para valorar la presencia de SAO. Si estos síntomas aparecen, plantear la toma de la mitad de la dosis pues no necesariamente en el vómito se ha perdido toda la metadona ingerida.
  - Vómitos reiterados: El paciente deberá acudir diariamente a Bitarte para tomar la dosis de metadona.
- Robo de dosis: El paciente deberá realizar la pertinente denuncia ante la autoridad competente y con el justificante de dicha denuncia se procederá a la reposición de las dosis.

#### **g.- Pacientes desplazados:**

- **A otros PMM:**
  - Como criterio general, siempre que un paciente nos comunique un desplazamiento por un espacio de tiempo superior a 15 días naturales, se procurará su derivación al PMM más cercano al lugar del desplazamiento.
  - Toda derivación será notificada por medio del envío de un correo electrónico al centro de derivación.

➤ **De otros PMM:**

- Cuando se produzca una llamada de teléfono del centro derivador presentando el caso (no se admitirán casos anónimos), se explicarán nuestras normas de funcionamiento y requisitos necesarios para admitir al paciente.
- En el E-mail de derivación constarán los siguientes datos:
  - Datos de identificación.
  - Dosis de Metadona.
  - Presencias del paciente y tiempo de derivación.
  - Tratamiento farmacológico si precisa.

## 5.- ASPECTOS MEDICOS

### a.- Metadona y Alcohol:

- Si el paciente acude a la dispensación de Metadona en estado de intoxicación de alcohol:
  - Leve (Alcoholimetría  $\leq 0,25$ ): Mantener la misma dosis.
  - Moderada (Alcoholimetría  $0,25 - 0,40$ ): Reducir hasta un 50% la dosis de Metadona.
  - Grave: (Alcoholimetría  $\geq 0,40$ ): No facilitar Metadona y valorar la necesidad de enviar al paciente al Servicio de Urgencias.
    - No administrar dosis adelantadas a aquellos pacientes en los que se sospeche consumo excesivo de alcohol e indicación en alcoholimetrías.
    - En todos los casos, se pedirá al paciente que acuda de nuevo a consulta al día siguiente para valoración.
- Si el paciente se encuentra en tratamiento de desintoxicación alcohólica:
  - Es necesario tener en cuenta la metabolización más rápida de la Metadona por lo que será importante ajustar las dosis (fraccionar o aumentar).
- Situación Excepcional: Alcoholimetría positiva el Viernes:

Se dará la mitad de la dosis y:

  - Bebedor Puntual: Se dispensará la dosis habitual el resto de los días hasta nueva cita.
  - Bebedor Habitual: Se dispensará la mitad de la dosis y se aumentará 10mg sábado y Domingo hasta el lunes, día en que se tendrá nueva cita.

### b.- Metadona y Benzodiacepinas:

Si el paciente acude a la dispensación de Metadona con signos evidentes de impregnación de benzodiacepinas se facilitará la mitad de la dosis y se citará para el día siguiente.

### **c.- Metadona y Estimulantes:**

- En la actualidad hay un elevado consumo de estimulantes (Cocaína y Anfetamina) en los pacientes que están en PMM.
- Metadona y Estimulantes tiene efectos antagónicos a nivel del SNC por lo que es recomendable asegurarse de que el paciente conoce los riesgos del consumo simultáneo.
- Normalmente el consumo de Estimulantes no implica tener que modificar las dosis de Metadona.

### **d.- Metadona y Nicotina:**

- La Nicotina es inductora enzimática del metabolismo hepático, por lo que en pacientes fumadores con consumo elevado de Nicotina puede ser necesario un ajuste al alza de las dosis de Metadona.
- Por el contrario, si se inicia una desintoxicación tabáquica, puede ser necesario bajar la dosis de Metadona.

### **e.- Metadona y Mujer Embarazada:**

El tratamiento con Metadona está indicado en:

- Aquellas mujeres que ya se encontraban en mantenimiento con Metadona antes del embarazo, pudiendo seguir inicialmente con la misma dosis.
- En las gestantes dependientes de opiáceos no tratadas anteriormente con metadona, tras una evaluación de su estado y su grado de dependencia física, se indicará mantenimiento con Metadona.

En general se intentará el mantenimiento con las dosis efectivas más bajas posibles.

- Especialmente en el último trimestre del embarazo y a causa de las modificaciones en el metabolismo y la concentración plasmática de Metadona, la paciente embarazada puede sentir síntomas de abstinencia y ser preciso aumentar la dosis diaria.
- La desintoxicación de opiáceos no se aconseja durante el primer trimestre del embarazo, debido al elevado riesgo de aborto y tampoco después de la semana 32, por el estrés fetal y el riesgo de parto prematuro.

### **f.- Otras Situaciones a Considerar:**

- Aumentan los niveles de Metadona:
  - Hepatopatías crónicas y Nefropatías crónicas.
  - Potenciadores de la Alcalinidad Urinaria: Disminuyen la eliminación de Metadona.
  - Fluvoxamina: Su retirada brusca puede provocar SAO.
- Disminuyen los niveles de Metadona:
  - Potenciadores del Metabolismo Hepático:
    - Fenitoina.

- Antituberculosos:
      - Rifampicina.
      - Rifabutin.
    - Fenobarbital.
    - Carbamacepina.
  - Potenciadores de la acidez urinaria.
- Niveles alterados por Metadona:
  - Antidepresivos:
    - Desipramina: La metadona aumenta sus niveles por lo que puede provocar toxicidad.
    - Fluvoxamina: Aumenta los niveles.
  - Antiretrovirales:
    - Zidovudina: Puede aumentar la eliminación de Metadona (información contradictoria).
    - Ritonavir: Disminuye los niveles de Metadona y puede provocar SAO.
- Antagonistas y Agonistas parciales:
  - Naloxona y Naltrexona: Grave SAO.
  - Buprenorfina, Tramadol y Pentazozina: Provocan SAO.
- Dolor Severo Agudo: Aumentar las dosis de Metadona o su frecuencia de administración.

#### **g.- Inducción al tratamiento con Buprenorfina / Naloxona desde Metadona.**

Se propone una pauta de tratamiento que puede esquematizarse como sigue:

- Preparar al paciente para la inducción mediante una correcta y veraz información, organizar apoyos y contar con un horario de dispensación / tratamiento suficientemente flexible.
- Después de la última dosis de Metadona, hay que retrasar la primera dosis de Buprenorfina / Naloxona hasta que el paciente experimente síntomas significativos de abstinencia (48 - 72 horas). Se suele recomendar tomar la última dosis de Metadona el viernes por la mañana y comenzar la inducción el Lunes a primera hora.
- Si es necesario, puede administrarse algún fármaco para aliviar los síntomas de abstinencia tales como clonidina o benzodiazepinas (contraindicados opiáceos).
- Se administran 4mg de Buprenorfina a primera hora de la mañana.
- Revisar al paciente transcurrida una hora y actuar en consecuencia del siguiente modo:
  - Si se observa un empeoramiento de la sintomatología de abstinencia, facilitar al paciente fármacos no opiáceos y citar al día siguiente.
  - Si no se observa o hay marcada disminución de la sintomatología: dar dosis adicional de 2 o 4mg de Buprenorfina.

- Cuando desaparezcan todos los síntomas: Facilitar una dosis de 4mg complementaria para tomar en caso de necesidad por la tarde.
- Al día siguiente se citará nuevamente al paciente y se ajustarán las dosis de forma definitiva.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### SOLICITUD DE ADMISION EN EL CENTRO DE ADICCIONES BITARTE

Procedencia:                      Nombre:                      Apellidos:                      CIC:

1.- Impresión Diagnóstica:

2.- Historia Adictiva: Se recomienda rellenar formulario en Osabide.

	Edad de Inicio	Consumo actual	Vía Adm.	Frecuencia
Tabaco				
Alcohol				
Cannabis				
Benzodiacepinas				
Cocaína				
Anfetaminas				
Drogas de Diseño				
Alucinógenos				
Opiáceos				
Metadona				
Inhalantes				
Ketamina				
Sin Sustancia				
Otros (especificar)				

3.- Psicopatología: Puntuar Gravedad: 1; 2; 3; 4; 5.

- S. Psicóticos: Alucinaciones; Ideas delirantes; Ideas de referencia, S. Negativos.
- S. Afectivos: Depresión, Hipomanía, Manía.
- S. Ansiosos: Tensión y Estrés; Ansiedad; Fobias; S. Obsesivos; Somatización.
- S. Cognitivos: Deterioro Leve; Moderado; Severo; Déficit Intelectual.
- Ideas de Suicidio: Si; No.
- Comportamiento: Autoagresivo; Heteroagresivo; Disruptivo; Agitado.
- Conciencia de Enfermedad: Si; No.
- Otros: Especificar.

4.- Tratamientos Previos:

- Farmacológicos:
  - No Farmacológicos:
- 5.- Enfermedades Físicas: Puntuar Gravedad: 1; 2; 3; 4; 5.

- Hepatopatía.
- Broncopatía (EPOC).
- Serología:
  - VHC.
  - VIH.
  - Lues.
  - TBC.
- Riesgo Cardiovascular.
- Otros: Especificar.

6.- Área Social:

- Autocuidados.
- Actividades sociales habituales, incluyendo trabajo y estudio.
- Relaciones personales y sociales.
- Capacidad Laboral.
- Motivación Laboral.
- Soporte Familiar.
- Autonomía económica.
- Soporte residencial.

7.- Situación Legal: Sin Causas; Causas pendientes; Medidas alternativas; libertad condicional; Centro Penitenciario.

8.- Motivación al Cambio: Puntuar motivación: 0; 1; 2; 3; 4; 5.

9.- Propuesta de Intervención:

- Garantizar cumplimiento terapéutico.
- Reducir Consumo de Sustancias.
- Desarrollar conciencia de enfermedad.
- Mejorar funcionamiento familiar y social.
- Mejorar capacidad y motivación laboral,
- Reducir psicopatología.
- Controlar comportamientos agresivos y autolesivos.
- Normalizar autocuidado.

## **ANEXO 2**

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

Ser derivado desde un CSM de la Red de Salud Mental de Gipuzkoa.

Ser mayor de edad.

Tener como diagnóstico principal los incluidos en la CIE 10 en el epígrafe F10. También podrán ser incluidas las adicciones sin sustancia contempladas en el Manual de Diagnóstico DSM V.

Haber sido tratado previamente en atención especializada por esta patología en al menos dos ocasiones previas sin éxito.

Dar su consentimiento expreso para ser tratado en un dispositivo especializado de adicciones.

Firmar el correspondiente contrato terapéutico.

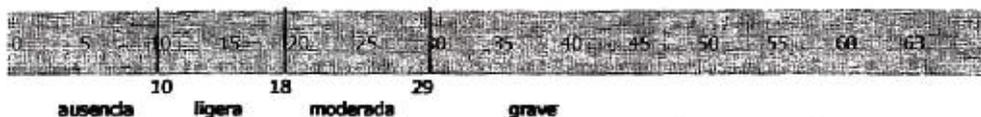
### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

No tener valoración previa desde el CSM.

No ser mayor de edad.

## Anexo V: Escala de Depresión de Beck (BDI I)

- 12 0 No he perdido el interés por los demás  
 1 Estoy menos interesado/a en los demás que antes  
 2 He perdido la mayor parte de mi interés por los demás  
 3 He perdido todo interés por los demás
- 13 0 Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho  
 1 Evito tomar decisiones más que antes  
 2 Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes  
 3 Ya me es imposible tomar decisiones
- 14 0 No creo tener peor aspecto que antes  
 1 Me temo que ahora parezco más viejo/a o poco atractivo/a  
 2 Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo/a  
 3 Creo que tengo un aspecto horrible
- 15 0 Trabajo igual que antes  
 1 Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo  
 2 Tengo que obligarme mucho para hacer cualquier cosa  
 3 No puedo hacer nada en absoluto
- 16 0 Duermo tan bien como siempre  
 1 No duermo tan bien como antes  
 2 Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir  
 3 Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir
- 17 0 No me siento más cansado/a de lo normal  
 1 Me canso más que antes  
 2 Me canso en cuanto hago cualquier cosa  
 3 Estoy demasiado cansado/a para hacer nada
- 18 0 Mi apetito no ha disminuido  
 1 No tengo tan buen apetito como antes  
 2 Ahora tengo mucho menos apetito  
 3 He perdido completamente el apetito
- 19 0 Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada  
 1 He perdido más de 2 kilos  
 2 He perdido más de 4 kilos  
 3 He perdido más de 7 kilos
- 20 0 No estoy preocupado/a por mi salud más de lo normal  
 1 Estoy preocupado/a por problemas físicos como por ejemplo dolores, molestias, estreñimiento  
 2 Estoy preocupado/a por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en otra cosa  
 3 Estoy tan preocupado/a por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en ninguna otra cosa
- 21 0 No he observado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo  
 1 Estoy menos interesado/a por el sexo que antes  
 2 Estoy mucho menos interesado/a por el sexo  
 3 He perdido totalmente mi interés por el sexo
- Estoy a dieta para adelgazar**    **Si**     **No**



## Anexo VI: Escala de Depresión de Beck (BDI II)

### Inventario de Depresión de Beck (BDI-2)

Nombre:..... Estado Civil..... Edad:..... Sexo.....  
Ocupación ..... Educación:..... Fecha:.....

**Instrucciones:** Este cuestionario consta de 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija uno de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido las **últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy**. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido. Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (cambios en los hábitos de Sueño) y el ítem 18 (cambios en el apetito)

**1. Tristeza**

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste gran parte del tiempo.
- 2 Me siento triste todo el tiempo.
- 3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

**2. Pesimismo**

- 0 No estoy desalentado respecto del mi futuro.
- 1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.
- 2 No espero que las cosas funcionen para mí.
- 3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

**3. Fracaso**

- 0 No me siento como un fracasado.
- 1 He fracasado más de lo que hubiera debido.
- 2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso total.

**4. Pérdida de Placer**

- 0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.
- 1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
- 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

**5. Sentimientos de Culpa**

- 0 No me siento particularmente culpable.
- 1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.

- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

**6. Sentimientos de Castigo**

- 0 No siento que este siendo castigado
- 1 Siento que tal vez pueda ser castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

**7. Disconformidad con uno mismo.**

- 0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre.
- 1 He perdido la confianza en mí mismo.
- 2 Estoy decepcionado conmigo mismo.
- 3 No me gusta a mí mismo.

**8. Autocrítica**

- 0 No me critico ni me culpo más de lo habitual
- 1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo
- 2 Me critico a mí mismo por todos mis errores
- 3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

**9. Pensamientos o Deseos Suicidas**

- 0 No tengo ningún pensamiento de matarme.
- 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría
- 2 Querría matarme
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

**10. Llanto**

- 0 No lloro más de lo que solía hacerlo.
- 1 Lloro más de lo que solía hacerlo
- 2 Lloro por cualquier pequeñez.
- 3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

**11 Agitación**

- 0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.
- 1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.
- 2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto
- 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

**12 Pérdida de Interés**

- 0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.
- 1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.
- 2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.
- 3. Me es difícil interesarme por algo.

**13. Indecisión**

- 0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.
- 1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones
- 2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.
- 3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

**14. Desvalorización**

- 0 No siento que yo no sea valioso
- 1 No me considero a mi mismo tan valioso y útil como solía considerarme
- 2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.
- 3 Siento que no valgo nada.

**15. Pérdida de Energía**

- 0 Tengo tanta energía como siempre.
- 1. Tengo menos energía que la que solía tener.
- 2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado
- 3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

**16. Cambios en los Hábitos de Sueño**

- 0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.
- 1ª. Duermo un poco más que lo habitual.
- 1b. Duermo un poco menos que lo habitual.
- 2a Duermo mucho más que lo habitual.
- 2b. Duermo mucho menos que lo habitual
- 3ª. Duermo la mayor parte del día
- 3b. Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

**17. Irritabilidad**

- 0 No estoy tan irritable que lo habitual.
- 1 Estoy más irritable que lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.
- 3 Estoy irritable todo el tiempo.

**18. Cambios en el Apetito**

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1ª. Mi apetito es un poco menor que lo habitual.
- 1b. Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.
- 2a. Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b. Mi apetito es mucho mayor que lo habitual
- 3ª. No tengo apetito en absoluto.
- 3b. Quiero comer todo el día.

**19. Dificultad de Concentración**

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente
- 2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.
- 3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

**20. Cansancio o Fatiga**

0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.

1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.

2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer.

3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía hacer.

**21. Pérdida de Interés en el Sexo**

0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.

1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.

2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.

3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Puntaje Total:

---

## Anexo VII: Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11)



**BIS-11**

Identificación ..... Fecha .....

Las personas son diferentes en cuanto a la forma en que se comportan y piensan en distintas situaciones. Esta es una prueba para medir algunas de las formas en que usted actúa y piensa. No se detenga demasiado en ninguna de las oraciones. Responda rápida y honestamente.

Entrevistador: lea cada oración al respondiente y marque la contestación. Si la persona no entiende la pregunta, píntelela de la forma que está entre paréntesis.

	Raramente o nunca	Ocasional mente	A menudo	Siempre o casi siempre
1.- Planifico mis tareas con cuidado .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.- Hago las cosas sin pensarlas .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.- Casi nunca me tomo las cosas a pecho (no me perturbo con facilidad) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.- Mis pensamientos pueden tener gran velocidad (tengo pensamientos que van muy rápido en mi mente) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.- Planifico mis viajes con antelación .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.- Soy una persona con autocontrol .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7.- Me concentro con facilidad (se me hace fácil concentrarme) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8.- Ahorro con regularidad .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9.- Se me hace difícil estar quieto/a por largos períodos de tiempo .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10.- Pienso las cosas cuidadosamente .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.- Planifico para tener un trabajo (me esfuerzo por asegurar que tendré dinero para pagar por mis gastos) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12.- Digo las cosas sin pensarlas .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13.- Me gusta pensar sobre problemas complicados (me gusta pensar sobre problemas complejos) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14.- Cambio de trabajo frecuentemente (no me quedo en el mismo trabajo por largos períodos de tiempo) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15.- Actúo impulsivamente .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.- Me aburre con facilidad tratando de resolver problemas en mi mente .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
(me aburre pensar en algo por demasiado tiempo)				
17.- Visito al médico y al dentista con regularidad .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18.- Hago las cosas en el momento que se me ocurren .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19.- Soy una persona que piensa sin distraerse (puedo enfocar mi mente en una sola cosa por mucho tiempo) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20.- Cambio de vivienda a menudo (me mudo con frecuencia o no me gusta vivir en el mismo sitio por mucho tiempo) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21.- Compró cosas impulsivamente .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22.- Yo termino lo que empiezo .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23.- Camino y me muevo con rapidez .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24.- Resuelvo los problemas experimentando (resuelvo los problemas tratando una posible solución y viendo si funciona) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25.- Gasto efectivo o en crédito más de lo que gano (gasto más de lo que gano) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26.- Hablo rápido .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27.- Tengo pensamientos extraños cuando estoy pensando (a veces tengo pensamientos irrelevantes cuando pienso) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28.- Me interesa más el presente que el futuro .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29.- Me siento inquieto/a en clases o charlas (me siento inquieto/a si tengo que oír a alguien hablar por un largo período de tiempo) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30.- Planifico para el futuro (me interesa más el futuro que el presente) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

I COGNITIVA	<input type="text"/>	I MOTORA	<input type="text"/>	I NO PLANEADA	<input type="text"/>	TOTAL	<input type="text"/>
-------------	----------------------	----------	----------------------	---------------	----------------------	-------	----------------------

## Escala de Impulsividad de BARRAT

### DESCRIPCION:

La 11ª versión de la Escala de Barratt es uno de los instrumentos más ampliamente utilizados para la valoración de IMPULSIVIDAD. Fue diseñada por Barratt y ha sido validada por Oquendo y cols. Su aplicación es autoadministrada.

Consta de 30 cuestiones, agrupadas en tres subescalas:

Impulsividad Cognitiva: ( 8 ítems ) 4,7,10,13,,16,19,24 y 27

Impulsividad Motora: (10 ítems) 2,6,9,12,15,18,21,23,26 y 29

Impulsividad no Planeada: (12 ítems) 1,3,5,8,11,14,17,20,25,28 y 30.

Cada una de las cuestiones tiene 4 posibles respuestas (raramente o nunca, ocasionalmente, a menudo y siempre a casi siempre) que puntúan como 0-1-3-4, salvo los ítems (1,5,6,7,8,10,11,13,17,19,22 y 23) que lo hacen al revés (4-3-1-0).

La puntuación total es la suma de todos los ítems y las de las subescalas la suma de los correspondientes a cada una de ellas.

### INTERPRETACION:

Posee mayor valor la puntuación total que las de las subescalas. No existen puntos de corte, aunque se ha propuesto la mediana de la distribución.

En el estudio de validación española las medianas obtenidas en una muestra de pacientes psiquiátricos fueron:

Impulsividad Cognitiva: 9,5

Impulsividad Motora: 9,5

Impulsividad no Planeada: 14

Puntuación Total: 32,5

### PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS

Tanto los parámetros de fiabilidad como de validez son adecuados.

#### Fiabilidad:

La consistencia interna es elevada, alrededor de 0,8. La fiabilidad Test-Retest tras dos meses es de 0,89.

#### Validez:

En el análisis factorial se han propuesto varias soluciones con 3 ó 6 factores principales.

En la validación española la equivalencia lingüística, la equivalencia conceptual y la equivalencia de la escala fueron correctas. La proporción de concordancia entre la versión inglesa y la castellana oscila entre 0,67 y 0,80.

## Anexo VIII: Escala de ansiedad de Hamilton

<b>Escala de Ansiedad de Hamilton</b>		
Nombre del paciente: _____		
Fecha de evaluación: _____		Ficha clínica: _____
<b>1</b>  <b>Ansiedad</b>	<b>Se refiere a la condición de incertidumbre ante el futuro que varía y se expresa desde con preocupación, inseguridad, irritabilidad, aprensión hasta con terror sobrecogedor.</b>	Puntaje
	<b>0</b> El paciente no está ni más ni menos inseguro o irritable que lo usual	
	<b>1</b> Es dudoso si el paciente se encuentre más inseguro o irritable que lo usual	
	<b>2</b> El paciente expresa claramente un estado de ansiedad, aprensión o irritabilidad, que puede ser difícil de controlar. Sin embargo, no interfiere en la vida del paciente, porque sus preocupaciones se refieren a asuntos menores.	
	<b>3</b> La ansiedad o inseguridad son a veces más difíciles de controlar, porque la preocupación se refiere a lesiones o daños mayores que pueden ocurrir en el futuro. Ej. la ansiedad puede experimentarse como pánico o pavor sobrecogedor. Ocasionalmente ha interferido con la vida diaria del paciente.	
	<b>4</b> La sensación de pavor está presente con tal frecuencia que interfiere notablemente con la vida cotidiana del paciente.	
<b>2</b>  <b>Tensión</b>	<b>Este ítem incluye la incapacidad de relajación, nerviosismo, tensión corporal, temblor y fatiga.</b>	Puntaje
	<b>0</b> El paciente no está ni más ni menos tenso que lo usual	
	<b>1</b> El paciente refiere estar algo más nerviosos y tenso de lo usual	
	<b>2</b> El paciente expresa claramente ser incapaz de relajarse, tener demasiada inquietud interna difícil de controlar, pero que no interfiere con su vida cotidiana.	
	<b>3</b> La inquietud interna y el nerviosismo son tan intensos o frecuentes que ocasionalmente han interferido con el trabajo cotidiano del paciente.	
	<b>4</b> La tensión y el nerviosismo interfieren todo el tiempo con la vida y el trabajo cotidiano del paciente	
<b>3</b>  <b>Miedo</b>	<b>Tipo de ansiedad que surge cuando el paciente se encuentra en situaciones especiales, que pueden ser espacios abiertos o cerrados, hacer fila, subir en un autobús o un tren. El paciente siente alivio evitando esas situaciones. Es importante notar en esta evaluación, si ha existido más ansiedad fóbica en el episodio presente que lo usual.</b>	Puntaje
	<b>0</b> No se encuentran presentes	
	<b>1</b> Presencia dudosa	
	<b>2</b> El paciente ha experimentado ansiedad fóbica, pero ha sido capaz de combatirla.	

3	Ha sido difícil para el paciente combatir o controlar su ansiedad fóbica, lo que ha interferido hasta cierto grado con su vida y trabajo cotidianos
4	La ansiedad fóbica ha interferido notablemente con la vida y el trabajo cotidiano

4 Insomnio	<b>Se refiere a la experiencia subjetiva del paciente de la duración del sueño (horas de sueño en un periodo de 24 horas), la profundidad o ligereza del sueño, y su continuidad o discontinuidad. Nota: la administración de hipnóticos o sedantes no se tomará en cuenta.</b>		Puntaje
	0	Profundidad y duración del sueño usuales	
	1	Es dudoso si la duración del sueño está ligeramente disminuida (ej dificultad para conciliar el sueño), sin cambios en la profundidad del sueño.	
	2	La profundidad del sueño está también disminuida, con un sueño más superficial. El sueño en general está algo trastornado.	
	3	La duración y la profundidad del sueño están notablemente cambiadas. Los periodos discontinuos de sueño suman pocas horas en un periodo de 24 horas.	
4	hay dificultad para evaluar la duración del sueño, ya que es tan ligero que el paciente refiere periodos cortos de adormecimiento, pero nunca sueño real.		
5 Dificultades en la concentración y la memoria	<b>Se refiere a las dificultades para concentrarse, para tomar decisiones acerca de asuntos cotidianos y alteraciones de la memoria.</b>		Puntaje
	0	El paciente no tiene ni más ni menos dificultades que lo usual en la concentración y la memoria.	
	1	Es dudoso si el paciente tiene dificultades en la concentración y/o memoria	
	2	Aún con esfuerzo es difícil para el paciente concentrarse en su trabajo diario de rutina.	
	3	Dificultad más pronunciada para concentrarse, en la memoria o en la toma de decisiones. Ej: tiene dificultad para leer un artículo en el periódico o ver un programa de TV completo. Se califica '3', siempre que la dificultad de concentración no influya en la entrevista.	
4	El paciente muestra durante la entrevista dificultad para concentrarse o en la memoria, y/o toma decisiones con mucha tardanza.		
6 Animo deprimido	<b>Comunicación verbal y no verbal de tristeza, depresión, desaliento, inutilidad y desesperanza.</b>		Puntaje
	0	Animo natural	
	1	Es dudoso si el paciente está más desalentado o triste que lo usual. Ej: el paciente vagamente comenta que está más deprimido que lo usual.	

	2	El paciente está más claramente preocupado por experiencias desagradables, aunque no se siente inútil ni desesperanzado.	
	3	El paciente muestra signos no verbales claros de depresión y/o desesperanza.	
	4	El paciente enfatiza su desaliento y desesperanza y los signos no verbales dominan la entrevista, durante la cual el paciente no puede distraerse.	
<b>7</b> <b>Síntomas somáticos generales (musculares)</b>	<b>Incluyen debilidad, rigidez, hipersensibilidad o dolor franco de localización muscular difusa. Ej: dolor mandibular o del cuello.</b>		
	0	No se encuentran presentes	Puntaje
	1	Presencia dudosa	
	2	El paciente ha experimentado ansiedad fóbica, pero ha sido capaz de combatirla.	
	3	Ha sido difícil para el paciente combatir o controlar su ansiedad fóbica, lo que ha interferido hasta cierto grado con su vida y trabajo cotidianos.	
	4	La ansiedad fóbica ha interferido notablemente con la vida y el trabajo cotidiano.	

<b>8</b> <b>Síntomas somáticos generales (sensoriales)</b>	<b>Incluye aumento de la fatigabilidad y debilidad los cuales se constituyen en reales alteraciones de los sentidos. Incluye tinnitus, visión borrosa, bochornos y sensación de pinchazos.</b>		Puntaje
	0	No presente	
	1	Es dudoso si las molestias referidas por el paciente son mayores que lo usual.	
	2	La sensación de presión en los oídos alcanza el nivel de zumbido, en los ojos de alteraciones visuales y en la piel de pinchazo o parestesia.	
	3	Los síntomas generales interfieren hasta cierto punto con la vida diaria y laboral del paciente.	
	4	Los síntomas sensoriales generales están presentes la mayor parte del tiempo e interfiere claramente en la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>9</b> <b>Síntomas cardiovasculares</b>	<b>Incluye taquicardia, palpitaciones, opresión, dolor torácico, latido de venas y arterias y sensación de desmayo.</b>		Puntaje
	0	No presentes	
	1	Dudosamente presentes	
	2	Los síntomas están presentes pero el paciente los puede controlar.	

	3	El paciente tiene frecuentes dificultades en controlar los síntomas cardiovasculares, los cuales interfieren hasta cierto punto en la vida diaria y laboral	
	4	Los síntomas cardiovasculares están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente en la vida diaria y laboral del paciente	
10		<b>Incluye sensaciones de constricción o de contracción en la garganta o pecho, disnea que puede llevar a sensación de atoro y respiración suspirosa..</b>	Puntaje
Síntomas respiratorios	0	No presente	
	1	Dudosamente presente	
	2	Los síntomas respiratorios están presentes pero el paciente puede controlarlos.	
	3	El paciente tiene frecuentes dificultades en controlar los síntomas respiratorios, los cuales interfieren hasta cierto punto con la vida diaria y laboral de él.	
	4	Los síntomas respiratorios están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente con la vida diaria y laboral del paciente.	
11		<b>Incluye dificultades para deglutir, sensación de "vacío en el estómago", dispepsia, ruidos intestinales audibles y diarrea.</b>	Puntaje
Síntomas gastrointestinales	0	No presentes	
	1	Dudosamente presentes (o dudoso si es distinto a las molestias habituales del paciente).	
	2	Una o más de las molestias descritas arriba están presentes pero el paciente las puede controlar.	
	3	El paciente tiene frecuentes dificultades en controlar los síntomas gastrointestinales, los cuales interfieren hasta cierto punto en la vida diaria y laboral del enfermo (tendencia a no controlar la defecación)	
	4	Los síntomas gastrointestinales están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente en la vida diaria y laboral del paciente.	
12		<b>Incluye síntomas no orgánicos o psíquicos tales como polaquiuria, irregularidades menstruales, anorgasmia, dispareunia, eyaculación precoz, pérdida de la erección.</b>	Puntaje
Síntomas genito urinarios	0	No presentes	
	1	Dudosamente presentes (o dudoso si es distinto de las sensaciones genito urinarias frecuentes del paciente).	
	2	Uno o más de los síntomas mencionados están presentes, pero no interfieren con la vida diaria y laboral del presente.	

	3	El paciente tiene frecuentemente uno o más de los síntomas genito-urinarios mencionados arriba, de tal magnitud que interfieren hasta cierto punto con la vida diaria y laboral del paciente.	
	4	Los síntomas genito-urinarios están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente con la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>13</b>		<b>Incluye sequedad de boca, enrojecimiento facial o palidez, transpiración y mareo.</b>	Puntaje
<b>Síntomas autonómicos</b>	0	No se encuentran presentes	
	1	Presencia dudosa	
	2	Una o más de las molestias autonómicas descritas más arriba están presentes pero no interfieren con la vida diaria y laboral del paciente.	
	3	El paciente tiene frecuentemente uno o más de los síntomas autonómicos mencionados arriba, de tal magnitud que interfieren hasta cierto punto en la vida diaria y laboral del paciente.	
	4	Los síntomas autonómicos están presentes la mayor parte del tiempo e interfieren claramente con la vida diaria y laboral del paciente.	
<b>14</b>		<b>Incluye comportamiento del paciente durante la entrevista. ¿Estaba el paciente tenso, nervioso, agitado, impaciente, tembloroso, pálido, hiperventilando o transpirando</b>	Puntaje
<b>Conducta durante la entrevista</b>	0	El paciente no parece ansioso	
	1	Es dudoso que el paciente esté ansioso	
	2	El paciente está moderadamente ansioso	
	3	El paciente está claramente ansioso	
	4	El paciente está abrumado por la ansiedad. Tiritando y temblando completamente.	



## **Escala de Hamilton para la Ansiedad (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)**

<b>Autores</b>	M. Hamilton.
<b>Referencia</b>	The assessment of anxiety states by rating. Br J. Med Psychol 1959 ; 32: 50-55.
<b>Evalúa</b>	Intensidad de la ansiedad
<b>Nº de ítems</b>	14
<b>Administración</b>	Heteroaplicada

### **DESCRIPCIÓN**

La HARS es una escala de estado cuyo objetivo es valorar la intensidad de la ansiedad.

Consta de un total de 14 ítems que evalúan los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. Además un ítem evalúa específicamente el ánimo deprimido.

Los ítems son manifestaciones inespecíficas de ansiedad, sin haber demostrado su utilidad para la evaluación de un trastorno de ansiedad en concreto.

En el caso del trastorno de ansiedad generalizada, diversos autores prefieren utilizar como criterio de respuesta el cambio en las puntuaciones en los 2 primeros ítems (humor ansioso y tensión) que la puntuación total, ya que los 12 ítems restantes no representan adecuadamente al trastorno de ansiedad generalizada.

El marco de referencia temporal son los últimos días (al menos los 3 últimos) en todos los ítems, excepto el último, en el que se valora la conducta del sujeto durante la entrevista.

Es una escala heteroaplicada, Ballenger y Lewis han creado unas sencillas instrucciones para asignar las puntuaciones más adecuadas en cada paciente, con el objeto de aumentar la fiabilidad interevaluadores.

A continuación se describen brevemente (son válidas para los 13 primeros ítems):

1. Identifique de entre todos los síntomas posibles para cada ítem el más problemático en los últimos días, y que sea debido ciertamente a ansiedad.
2. Determine para ese síntoma estos tres aspectos: su gravedad, su frecuencia de presentación y la incapacidad o disfunción que produce.

- a) Gravedad: 1, leve, de poca importancia; 2, gravedad moderada y alteraciones; 3, alteraciones graves derivadas de los síntomas, muy molesto; 4, el peor síntoma que haya padecido nunca.
- b) Tiempo/frecuencia: 1, ocurre con poca frecuencia durante cortos periodos de tiempo; 2, ocurre parte del día o menos de la mitad de los días (menos de una tercera parte del tiempo de vigilia); 3, ocurre gran parte del día, durante la mayoría de los días (más de una tercera parte del tiempo de vigilia); 4, ocurre casi todo el tiempo.
- c) Incapacidad/disfunción: 1, conciencia de los síntomas, pero sin interferir en las actividades normales; 2, los síntomas interfieren en alguna actividad o empeoran debido a las alteraciones; 3, los síntomas causan incapacidad para llevar a cabo (o interfieren gravemente) las actividades sociales, familiares o laborales; 4, los síntomas causan incapacidad para realizar (o llevan a evitar) actividades en 2 o más de las áreas anteriores.

Haga la media entre las puntuaciones de gravedad y de tiempo/frecuencia y redondee la media en función de la puntuación de incapacidad.

#### **CORRECCIÓN E INTERPRETACIÓN**

Proporciona una medida global de ansiedad, que se obtiene sumando la puntuación obtenida en cada uno de los ítems.

Los puntos de corte recomendados son:

0-5: no ansiedad.

6-14: ansiedad leve.

≥15: ansiedad moderada/grave.

## Anexo IX: Escala de autoestima de Rosenberg

### ESCALA DE ROSENBERG E.A.R.

Traducción E. Echeburúa

(Datos psicométricos: Vázquez Morejón, A.J., Jiménez García-Bóveda, R., Vázquez-Morejón, R., 2004)

NOMBRE \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

A continuación se presentan una serie de frases. Marque la respuesta que considere más adecuada para Ud.

- \*1. Siento que soy una persona digna de aprecio, al menos en igual medida que los demás..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo
2. Me inclino a pensar que, en conjunto, soy un fracasado/a..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo
- \*3. Creo que tengo varias cualidades buenas..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo
- \*4. Puedo hacer las cosas tan bien como la mayoría de la gente..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo
5. Creo que no tengo muchos motivos para sentirme orgulloso/a de mí..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo
- \*6. Tengo una actitud positiva hacia mí mismo/a ..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo
- \*7. En general, estoy satisfecho conmigo mismo/a ..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo
8. Desearía valorarme más a mí mismo/a..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo
9. A veces me siento verdaderamente inútil ..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo
10. A veces pienso que no sirvo para nada ..... 1. Muy de acuerdo 2. De acuerdo 3. En desacuerdo 4. Muy en desacuerdo

Puntuación Total \_\_\_\_\_

$\Sigma$  2, 5, 8, 9, 10, inv. 1, 3, 4, 6, 7

		Percentil										
		1	10	20	30	40	50	60	70	80	90	99
		13	19	21	23	24	25	27	29	31	33	39

## Anexo X: Cuestionario de salud SF-36

### CUESTIONARIO DE SALUD SF-36 VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

#### INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright© 1995 Medical Outcomes Trust  
All rights reserved.  
(Versión 1.4, Junio 1.999)

#### Correspondencia:

Dr. Jordi Alonso  
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios  
I.M.I.M.  
Doctor Aiguader, 80  
E: 08003 Barcelona, España  
Tel. + 34 3 221 10 09  
ax. + 34 3 221 32 37  
E-mail: pbarbas@imim.es

#### MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1  Excelente
- 2  Muy buena
- 3  Buena
- 4  Regular
- 5  Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1  Mucho mejor ahora que hace un año
- 2  Algo mejor ahora que hace un año
- 3  Más o menos igual que hace un año
- 4  Algo peor ahora que hace un año
- 5  Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

A:\SF-36 Spain.doc

Página 2 de 11

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

A:\SF-36 Spain.doc

Página 3 de 11

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

A:\SF-36 Spain.doc

Página 4 de 11

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1  Sí  
2  No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1  Sí  
2  No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1  Sí  
2  No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- 1  Sí  
2  No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1  Sí  
2  No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1  Sí  
2  No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1  Sí  
2  No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1  Nada  
2  Un poco  
3  Regular  
4  Bastante  
5  Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1  No, ninguno  
2  Sí, muy poco  
3  Sí, un poco  
4  Sí, moderado  
5  Sí, mucho  
6  Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1  Nada  
2  Un poco  
3  Regular  
4  Bastante  
5  Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1  Siempre  
2  Casi siempre  
3  Muchas veces  
4  Algunas veces  
5  Sólo alguna vez  
6  Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1  Siempre  
2  Casi siempre  
3  Muchas veces  
4  Algunas veces  
5  Sólo alguna vez  
6  Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1  Siempre  
2  Casi siempre  
3  Muchas veces  
4  Algunas veces  
5  Sólo alguna vez  
6  Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1  Siempre  
2  Casi siempre  
3  Muchas veces  
4  Algunas veces  
5  Sólo alguna vez  
6  Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Algunas veces
- 4  Sólo alguna vez
- 5  Nunca

**POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA  
CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.**

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

## Anexo XI: Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Euskadi (CEIm-E)



### **INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE EUSKADI (CEIm-E)**

Arantza Hernández Gil  
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

#### **CERTIFICA**

Que este Comité, de acuerdo a la ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado el proyecto de investigación, titulado **Estudio de prevalencia y caracterización de la infección por Virus de la Hepatitis C (VHC) en sujetos incluidos en programa de sustitución de opioides**, Código interno: PI2018060

Versión del Protocolo: 0.0 DE 17.06.2018

Versión de la HIP: GENERAL / Versión 00 DE 17.06.2018

Y que este Comité reunido el día 20/06/2018 (recogido en Acta 06/2018) ha decidido emitir informe favorable a que dicho proyecto sea realizado por el siguiente personal investigador:

- Ylenia Pérez Castaño (Digestivo) Hospital Universitario Donostia
- Juan Arenas Ruiz Tapiador (Digestivo) Hospital Universitario Donostia
- José Manuel Chouza Pérez (Psiquiatría) Centro Bitarte, Red de Salud Mental de Gipuzkoa

Lo que firmo en Vitoria, a 27 de junio de 2018

Arantza Hernández Gil  
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

**Nota:** Una vez comenzado el estudio, se recuerda la obligación de enviar un **informe de seguimiento anual** y el **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIm-E: <http://www.euskadi.eus/comite-etico-investigacion-clinica/>