

**COMPLICACIONES MÉDICAS  
ASOCIADAS AL ABUSO  
DE ALCOHOL Y DROGAS**

**Inmaculada Rivas Puy**

**Tesis Doctoral**

---

**Director: Roberto Muga Bustamante**

**Departamento de Medicina**

**Hospital Universitari Germans Trias i Pujol**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

**Mayo 2014**



**Universitat Autònoma de Barcelona**

## **Tesis Doctoral**

**Doctorado de Medicina y Cirugía**

**Departamento de Medicina**

**Hospital Universitari Germans Trias i Pujol**

# **COMPLICACIONES MÉDICAS ASOCIADAS AL ABUSO DE ALCOHOL Y DROGAS**

**Memoria presentada por Inmaculada Rivas Puy para optar al  
grado de Doctor en Medicina por la Universitat Autònoma de  
Barcelona.**

**Este trabajo se ha realizado en el Servicio de Medicina Interna  
del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, bajo la  
dirección del Dr. Roberto Muga Bustamante**

**Roberto Muga Bustamante**  
**(Director de Tesis)**

**Inmaculada Rivas Puy**  
**(Doctoranda)**



## **ÍNDICE**

<b>Agradecimientos</b>	<b>7</b>
<b>Resumen</b>	<b>9</b>
<b><i>Summary</i></b>	<b>11</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>12</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Papel de la Medicina Interna en las complicaciones del abuso de sustancias</b>	<b>17</b>
<b>1.2 Complicaciones del abuso de alcohol y drogas</b>	<b>22</b>
<b>1.2.1 Tuberculosis</b>	<b>23</b>
<b>1.2.2 Hepatitis B</b>	<b>29</b>
<b>1.2.3 Morbilidad y mortalidad del alcoholismo</b>	<b>34</b>
<b>2. OBJETIVOS CIENTÍFICOS</b>	<b>42</b>
<b>2.1 Tuberculosis en pacientes con abuso de alcohol y drogas</b>	<b>44</b>
<b>2.1.1 Hipótesis y objetivos</b>	<b>44</b>
<b>2.1.2 Metodología</b>	<b>46</b>
<b>2.1.3 Resultados obtenidos</b>	<b>50</b>
<b>2.1.4 Conclusiones</b>	<b>51</b>
<b>2.2 Hepatitis B en usuarios de drogas</b>	<b>52</b>
<b>2.2.1 Hipótesis y objetivos</b>	<b>52</b>
<b>2.2.2 Metodología</b>	<b>53</b>
<b>2.2.3 Resultados obtenidos</b>	<b>55</b>
<b>2.2.4 Conclusiones</b>	<b>56</b>

<b>2.3 Morbilidad y mortalidad asociadas al abuso de alcohol</b>	<b>57</b>
<b>2.3.1 Hipótesis y objetivos</b>	<b>57</b>
<b>2.3.2 Metodología</b>	<b>58</b>
<b>2.3.3 Resultados obtenidos</b>	<b>64</b>
<b>2.3.4 Conclusiones</b>	<b>66</b>
<b>3. CONCLUSIONES FINALES</b>	<b>67</b>
<b>4. ARTÍCULOS PUBLICADOS</b>	<b>69</b>
<b>5. DIFUSIÓN, IMPACTO Y BIBLIOMETRÍA</b>	<b>100</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>108</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

Los trabajos científicos que forman parte de esta Tesis Doctoral son fruto del esfuerzo de muchas personas y no hubieran podido realizarse sin la colaboración de todas y cada una de ellas. Por este motivo, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todos los co-autores y a aquellos que han colaborado en hacer posible la realización de esta Tesis Doctoral.

A los pacientes, por su lucha contra la enfermedad y ayuda desinteresada.

Al Servicio de Medicina Interna del Hospital Germans Trias i Pujol, ya que tanto el Dr. Celestino Rey-Joly como el Dr. Jordi Tor me dieron primero la posibilidad y después toda la ayuda necesaria para llevar a cabo la presente Tesis Doctoral en una de las unidades del Servicio, la Unidad Hospitalaria de Adicciones.

A Irene Latorre del Servicio de Microbiología del Hospital Germans Trias i Pujol que realizó el procesamiento de las muestras para las pruebas de interferón-gamma.

Al equipo de la Unidad Hospitalaria de Adicciones del Hospital de Bellvitge, especialmente al Dr. Ferran Bolao por su inestimable colaboración.

Al equipo investigador de la Unidad de Adicciones del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol: a Elisenda Martínez, al Dr. Daniel Fuster, a Arantza Sanvisens, con especial agradecimiento por sus consejos y por el apoyo mostrado desde el principio, y a mi director de Tesis, el Dr. Roberto Muga, que ha estado dándome ánimos en los momentos difíciles y que con sus ideas y proyectos ha supuesto un estímulo constante para continuar.

A todos mis compañeros del centro de drogodependencias del Institut Municipal de Serveis Personals de Badalona, especialmente a

José Manuel Urendes y a Eva Faure por su gran apoyo y por la paciencia que han mostrado todos estos años.

Quiero dar las gracias también a mi familia, a mis padres que me dieron la posibilidad y el apoyo para estudiar Medicina, y también a M<sup>a</sup> Carmen, Mercedes, Jesús, Javier, Carmen y Marcos que siempre han estado cerca.

*El desarrollo de esta Tesis Doctoral, ha sido posible gracias a la financiación de proyectos de investigación de la Unidad de Adicciones, Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos P I05/1550 y PI07/0342; programa RETICS (RD06/0001/0021, RD06/0006/1014 y RD12/0028/0006), Ministerio de Sanidad, (proyecto EC11/042) y Fundació La Marató de TV3 (proyecto 02/1330).*

## **RESUMEN**

La adicción al alcohol y las drogas es una enfermedad crónica relacionada con un amplio espectro de complicaciones clínicas. En la presente Tesis Doctoral mostramos tres aspectos concretos enmarcados en la diversidad de dichas complicaciones.

El primero de ellos hace referencia a una infección frecuente en los pacientes con abuso de sustancias como es la tuberculosis. Después de casi un siglo evaluando la infección tuberculosa con la prueba de Mantoux, las técnicas in vitro de detección de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) han demostrado su utilidad en el diagnóstico de infección por *Mycobacterium Tuberculosis* y son ya una alternativa a la intradermo-reacción de Mantoux con derivados proteicos purificados. El objetivo de este primer trabajo de investigación se basa en conocer el comportamiento de las nuevas técnicas de IFN- $\gamma$  en una población con alto riesgo de padecer tuberculosis asociada al abuso de alcohol y drogas y por la asociación de éstas con la infección por el VIH.

El segundo aspecto que tratamos es conocer los diferentes patrones serológicos de infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Este objetivo se desarrolla en una población de usuarios de drogas intravenosas reclutada durante 20 años, mediante la determinación de los perfiles serológicos de infección por el VHB y con especial atención al perfil que indica vacunación contra una infección que se puede prevenir.

El tercer tema, que se desarrolla en los 2 últimos trabajos que se presentan, está dirigido a abordar las repercusiones clínicas del alcoholismo como enfermedad sistémica, en términos de morbilidad y mortalidad, en una serie de pacientes con trastorno por uso de alcohol.

Los resultados obtenidos en estos estudios se han publicado en diferentes revistas biomédicas mediante cuatro artículos científicos originales.

## **SUMMARY**

Addiction to alcohol and drugs is a chronic disease associated with a wide spectrum of clinical complications. In this Thesis we are presenting three specific topics related to the diversity of these complications.

The first refers to Tuberculosis, a common infectious disease among alcohol and drug users. Almost one century after the introduction of *Mantoux* test, the detection techniques of gamma interferon (IFN- $\gamma$ ) in blood have proven to be useful in the diagnosis of *Mycobacterium Tuberculosis* infection. The aim of this first work is based on analyzing the efficacy of IFN- $\gamma$  techniques in analyzing prevalence of TB infection in a population of drug and alcohol abusers at high risk of tuberculosis and HIV infection.

The second aspect of research is related to the patterns of HBV infection in a population of injection drug users recruited over 20 years, with special attention to the serum profile of HBV infection that indicates vaccination of an infection otherwise preventable.

Finally, the third part of research is aimed to address the effects of chronic alcoholism in terms of morbidity and mortality, in a series of patients with alcohol use disorder.

The results of the above mentioned topics have been published in various biomedical journals.

## **ABREVIATURAS**

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALT	Alanina aminotransferasa
AMERSA	Association for Medical Education and Research in Substance Abuse
Anti-HBc	Anticuerpos contra el core del virus de la hepatitis B
Anti-HBs	Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
AST	Aspartato aminotransferasa
<i>BCG</i>	<i>Bacille Calmette Guerin</i>
CFP	Culture filtrate protein
CIRS	Cumulative Illness Rating Scale
CIRS-SA	Cumulative Illness Rating Scale- Substance Abuse
DGPNSD	Dirección General del Plan Nacional sobre Drogas
EIA	Enzyme immunoassay
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ELISPOT	Enzyme-linked immunospot
ESAT	Early secretory antigen target
FAL	Fosfatasa alcalina
GGT	Gamma glutamiltransferasa
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
IC	Intervalo de confianza
IFN- $\gamma$	Interferón gamma
IL	Interleucina
<i>k</i>	Índice kappa de concordancia

---

<i>MTB</i>	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NIDA	National Institute on Drug Abuse
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
p-a	personas-año
PPD	Protein purified derivate
RD	Regiones de diferencia
RIQ	Rango intercuartil
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna
SMR	Standardized Mortality Rate
TB	Tuberculosis
Th	T helper
VCM	Volumen corpuscular medio
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

**1. INTRODUCCIÓN**

## **1. Introducción**

La adicción al alcohol y las drogas es una enfermedad crónica y recidivante en la que los comportamientos de búsqueda y consumo de las sustancias persisten a pesar de sus consecuencias negativas para la salud (1).

Según datos del Observatorio Español de Drogodependencias, en el año 2009, más de  $\frac{3}{4}$  partes (78.7%) de la población española entre 15 y 64 años había consumido alcohol en los últimos 12 meses. Entre las drogas de comercio ilegal, las de mayor consumo fueron el cannabis (10.6%), la cocaína en polvo (2.6%) y el éxtasis (0.8%). Los consumos de otras drogas de comercio ilegal presentaron prevalencias inferiores de consumo (Tabla 1) (2).

<b>Tabla 1. Evolución de la prevalencia del consumo de drogas en los últimos 12 meses en la población española de 15-64 años (%). España, 2001-2009</b>					
	<b>2001</b>	<b>2003</b>	<b>2005</b>	<b>2007</b>	<b>2009</b>
<b>Tabaco</b>	46,0	47,8	42,4	41,7	42,8
<b>Alcohol</b>	78,1	76,6	76,7	72,9	78,7
<b>Cannabis</b>	9,2	11,3	11,2	10,1	10,6
<b>Éxtasis</b>	1,8	1,4	1,2	1,1	0,8
<b>Alucinógenos</b>	0,7	0,6	0,7	0,6	0,5
<b>Anfetaminas</b>	1,1	0,8	1,0	0,9	0,6
<b>Cocaína</b>	2,5	2,7	3,0	3,0	2,6
<b>Heroína</b>	0,1	0,1	0,2	0,5	0,1

**FUENTE: DGPNSD. Encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (2).**

En el mismo año 2009, en los centros de tratamiento del abuso de sustancias, 27.958 personas solicitaron tratamiento por abuso de alcohol y 52.549 por otras drogas. Entre estas últimas, la cocaína fue la primera en frecuencia (21.132 solicitudes de tratamiento), seguida

de opiáceos (18.032) y cannabis (9.503). El resto de sustancias tiene poca representación en los centros de tratamiento (2).

Por otro lado, en 2009 se recogieron 11.890 episodios de urgencias en personas (entre 15 y 64 años) que habían realizado consumo de drogas psicoactivas, sin tener en cuenta el alcohol (2).

En general, los problemas de salud y el coste social y sanitario que provoca la adicción al alcohol y las drogas de abuso son muy elevados (3).

## **1.1 Pa pel de l a M edicina I nterna en co mplicaciones del abuso de sustancias**

La atención a pacientes con abuso de sustancias y sus complicaciones es relevante para un médico generalista; abuso de sustancias y complicaciones asociadas son frecuentes en adultos jóvenes y de mediana edad en los que se puede realizar un gran número de intervenciones preventivas y terapéuticas que resultan muy eficientes y reducen la elevada morbi-mortalidad de esta población (4).

Por otra parte, los problemas de salud derivados del abuso de alcohol y las drogas no son diferentes a otras condiciones médicas en las que interviene una mezcla de vulnerabilidad genética, influencia del entorno y comportamientos personales, y en las que una parte fundamental del tratamiento es la modificación de las conductas de riesgo (1,4,5).

En todo caso, el clínico se encuentra a menudo con pacientes que abusan del alcohol y las drogas y por tanto, debe estar familiarizado con la evaluación y el diagnóstico diferencial del amplio espectro de complicaciones asociadas (6). Tradicionalmente, las adicciones se han tratado desde disciplinas como la Psiquiatría, Psicología, Sociología y Salud Pública (3). Solo a algunos países disponen de una especialidad propia (Medicina de la Adicción) que, de forma multidisciplinar, aborda esta patología (7).

El internista tiene un papel crucial en el diagnóstico, evaluación y tratamiento de las complicaciones asociadas al abuso de sustancias. El especialista en Medicina Interna tiene una visión integradora y polivalente, y esta especialidad troncal constituye el eje de la atención hospitalaria, además de tener una función clave como

---

consultora de Atención Primaria. La atención clínica al paciente pluri-patológico está entre las competencias de la especialidad. Por otra parte, la visión integral del paciente, que es la esencia de la especialidad, no es incompatible con la dedicación específica a un campo de la enfermedad (8,9).

Si revisamos la historia reciente vemos que numerosos internistas han tenido especial relevancia en el campo de las complicaciones del abuso de sustancias y han estado al frente del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades adictivas, tanto en la práctica clínica como en la investigación. En los años 50 y 60, E.M. Jellinek y M. Block impulsaron el conocimiento del alcoholismo como enfermedad sistémica (7). El internista F. Seixas, director del *National Council on Alcoholism*, clarificó los conocimientos sobre el alcoholismo y desarrolló la primera definición de la enfermedad, publicada, simultáneamente, en *Annals of Internal Medicine* y en *The American Journal of Psychiatry*, en 1972 (10,11). Otro internista que ha contribuido notablemente a describir el alcoholismo como enfermedad es Charles S. Lieber, que estudió la complejidad del metabolismo del alcohol y sus aplicaciones en el tratamiento. Lieber nos muestra cómo el internista juega un papel clave en el diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento de muchas de las complicaciones de las enfermedades adictivas (12).

En España, la Unidad de Alcoholología del Hospital Clínic de Barcelona ha sido de referencia por la orientación multidisciplinaria del alcoholismo y sus complicaciones incluyendo a médicos internistas y psiquiatras en el abordaje de esta patología.

Es importante incluir en la formación del internista, conocimientos y habilidades en el cuidado clínico de pacientes con abuso de sustancias y sus complicaciones. El internista debe conocer qué enfermedades pueden causar o agravar los consumos de alcohol

---

y las drogas (7), así como tener conocimientos sobre conductas de riesgo y pautas de consumo para un adecuado manejo del paciente (13,14).

Durante la Conferencia de consenso de *The Association for Medical Education and Research in Substance Abuse* (AMERSA), celebrada en los Estados Unidos de América en 1985, se definieron por primera vez los conocimientos y habilidades que los internistas debían adquirir para el tratamiento de los problemas relacionados con el abuso de alcohol, tabaco y otras sustancias: *The AMERSA 1985 Consensus Conference Report Internist Goals*.

La comorbilidad médica y psiquiátrica asociada al abuso de alcohol y drogas es frecuente en la práctica clínica y muy diversa en sus manifestaciones, que pueden afectar a múltiples órganos y sistemas entre los que destacan el cardiovascular, neurológico, respiratorio, gastrointestinal e inmunitario (6). Por otra parte, el alcoholismo es una enfermedad sistémica y frecuentemente coexiste con el abuso de otras sustancias; no es extraño asistir a pacientes con trastornos por uso de alcohol e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por virus de la hepatitis B y C (7). Las complicaciones no infecciosas de la adicción a sustancias son innumerables y escapan a esta introducción; a modo de ejemplo, las complicaciones cardiovasculares del abuso de cocaína han estado muy presentes en la literatura médica y medios de difusión en los últimos años (15).

Ante los efectos secundarios y complicaciones asociadas al abuso de alcohol y drogas, los pacientes pueden presentarse con una variada sintomatología que, en primer lugar, requerirá diferenciar entre la toxicidad propia de la sustancia, los síntomas de abstinencia o privación de la misma, las complicaciones relacionadas con la vía de administración y las complicaciones de enfermedades crónicas

---

asociadas (13,14). En este sentido, cabe decir que el diagnóstico diferencial es una parte de la medicina en la que los internistas tienen considerable experiencia. Coincidiendo con la pasada epidemia de adicción a la heroína endovenosa y de infección por el VIH en España, era frecuente este ejercicio de diagnóstico diferencial; los pacientes presentaban sintomatología su perpuesta que podía ser debida al abuso de sustancias, a la privación de la misma, a la inmunodeficiencia adquirida o a las infecciones oportunistas, tan frecuentes en la época anterior al tratamiento antirretroviral efectivo y a la implantación de los fármacos sustitutivos de la heroína.

Complicaciones como la infección por el VIH/Sida, el virus de la hepatitis C (VHC), o la tuberculosis (TB) en individuos con abuso de alcohol o drogas, ponen de manifiesto la necesidad de formar internistas con conocimientos en ambos campos (7). El internista también tiene un papel clave en la prevención secundaria, ofreciendo información al paciente sobre el pronóstico y el daño producido por el consumo de alcohol y las drogas (7).

En nuestro país, la Medicina Interna, por el conjunto de conocimientos que incluye y su visión integradora, es una disciplina fundamental en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones del abuso de sustancias (8,9). Las sociedades científicas profesionales así lo reconocen y, de hecho, entre los grupos de trabajo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) se incluye el de Alcohol y Alcoholismo. En los últimos años parece resurgir el papel del internista en el alcoholismo como enfermedad sistémica; la idea no es nueva ya que, como se ha comentado anteriormente, internistas, psiquiatras y hepatólogos del Hospital Clínico de Barcelona consolidaron, durante años, una trayectoria asistencial y de investigación en esta patología. También hay que señalar que ha sido muy importante la labor de las Unidades de Enfermedades

---

Infecciosas de los servicios de Medicina Interna en el control y tratamiento de la infección por VIH/Sida en usuarios de drogas intravenosas (16).

Debido a la frecuencia con la que el abuso de alcohol y otras drogas están presentes en nuestra sociedad y al papel del internista como generalista, es habitual que sean éstos, antes que otros especialistas, los primeros en detectar las complicaciones asociadas (17). Desafortunadamente, el abuso de alcohol y de drogas pasa inadvertido en muchas ocasiones, o la enfermedad se detecta muy tarde; en ocasiones sólo una complicación grave, a veces letal, pone de manifiesto un problema de salud que hasta ese momento permanecía oculto. En este sentido, es importante que en la historia clínica de los pacientes se incluya una anamnesis detallada del uso de alcohol y drogas, con patrones de consumo y vías de administración (18). No hace falta añadir que, para un internista, historia clínica y exploración física son la clave de una adecuada práctica clínica.

## **1.2 Complicaciones del abuso de alcohol y drogas**

Las complicaciones médicas del abuso de alcohol y drogas son múltiples y en la mayoría de los casos están determinadas por la vía de administración, la sustancia consumida, la cantidad y la frecuencia del consumo (19). En muchas ocasiones, dichas complicaciones condicionan la supervivencia y la calidad de vida de los individuos que abusan de ellas (18).

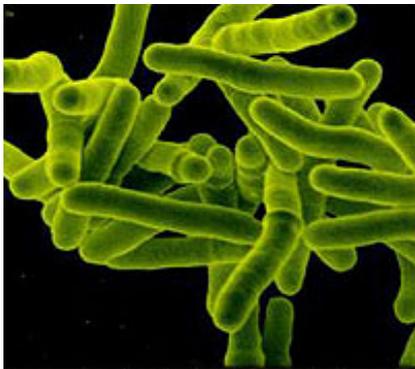
En este trabajo queremos profundizar en tres aspectos concretos de las complicaciones del abuso de alcohol y drogas. Las infecciones ocupan un lugar importante y por ello nos ocupamos de dos de las más prevalentes en nuestro entorno. En primer lugar la tuberculosis (TB), enfermedad frecuente en alcohólicos y usuarios de drogas. En segundo lugar, una infección de transmisión parenteral y sexual como es la causada por el virus de la hepatitis B (VHB).

En la última parte de este trabajo, el objeto de estudio es el alcoholismo grave y sus repercusiones clínicas, así como la morbilidad y mortalidad asociadas.

### **1.2.1 Tuberculosis**

La TB es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB). MTB es un bacilo de 1-4  $\mu\text{m}$  por 0.3-0.6 $\mu\text{m}$ , inmóvil y no esporulado.

La transmisión de la TB es aérea. El contagio se produce por inhalación del bacilo y la fuente de contagio son las personas con TB pulmonar con esputo positivo para MTB (20).



*Mycobacterium Tuberculosis*

No todos los individuos infectados por MTB desarrollarán enfermedad tuberculosa; a aquellos que tienen un sistema inmune adecuado son capaces de contener la infección sin desarrollar la enfermedad (21). Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por MTB (22).

En un 10% de los individuos infectados por MTB, el sistema inmunitario no es capaz de contener la infección y desarrollan una TB (21). El principal mecanismo en la patogénesis de la tuberculosis es la reactivación de una infección latente, pero también se debe considerar la rápida progresión de una infección exógena reciente (23-26).

España está situada entre los países industrializados con mayores tasas de TB. En los últimos años han disminuido las tasas de incidencia (15,5 casos/100.000 habitantes en 2010, 14,6 casos/100.000 habitantes en 2011), si bien este descenso se considera insuficiente (27).

Existen grupos de población con mayor riesgo de sufrir la enfermedad y entre ellos están los consumidores de drogas, los

alcohólicos y los individuos infectados por el VIH. Por otra parte, no podemos olvidar que los consumidores de drogas por vía intravenosa también tienen mayor riesgo de infección por VIH, siendo frecuente la coexistencia de ambas enfermedades.

Durante casi cien años, una prueba *in vivo*, el test cutáneo conocido como intradermoreacción de Mantoux o prueba de la tuberculina, ha sido la única disponible para el diagnóstico de infección por *MTB*, si bien en la última década se han desarrollado nuevas técnicas para detectar infección tuberculosa en el laboratorio (28,29).

### Alcohol y tuberculosis

La asociación entre el consumo de alcohol y TB es conocida desde hace décadas. Ya en 1785, en el tratado *An inquiry into the effects of ardent spirits upon the human body and mind: With an account of the means of preventing, and off the remedies for curing them* de B.Rush, la TB aparece como una secuela infecciosa del consumo de alcohol (30). Desde entonces, numerosas publicaciones describen la asociación entre alcohol y TB (31,32).

La prevalencia de alcoholismo en pacientes diagnosticados de TB se sitúa entre el 8% y 62 % según estudios realizados en Inglaterra (33), Estados Unidos (34,35), Eslovenia (36), India (37,38) y Rusia (39,40). Por otro lado, en una muestra de pacientes con alcoholismo de la ciudad de Nueva York, la prevalencia de TB fue de 18% y la de infección tuberculosa del 40% (41). En una cohorte de alcohólicos seguidos durante 8 años, la incidencia de tuberculosis fue 9 veces mayor que la registrada en la población general (42).

Aunque existe controversia sobre la asociación causal entre alcohol y TB, hay evidencias suficientes que indican una estrecha

---

vinculación entre consumo elevado de alcohol y la incidencia de TB activa (30). El riesgo de TB es sustancialmente elevado en pacientes alcohólicos; esto puede ser debido a la influencia del alcohol en el sistema inmune o al riesgo de infección asociado a patrones sociales estrechamente asociados al alcoholismo (43).

### Alcohol y susceptibilidad para tuberculosis

El consumo de alcohol es un factor de riesgo para el deterioro del sistema inmune y aumenta la susceptibilidad del individuo para adquirir una infección tuberculosa o para reactivar una infección latente (21,32).

Más del 90% de *MTB* inhalados después de una exposición son destruidos por los macrófagos alveolares (44). Si los macrófagos alveolares no son capaces de eliminarlos, *MTB* se multiplican dentro de ellos y se formarán 'tubérculos' en los pulmones. Estudios *in vitro* han mostrado que la exposición al alcohol aumenta la supervivencia y el crecimiento de *MTB* dentro de los macrófagos humanos (45,46). En modelos animales, el consumo de alcohol se acompaña de alteraciones en la respuesta de los linfocitos CD4 y CD8, así como de defectos en la formación de granulomas (47). También se ha demostrado, *in vitro*, que el alcohol empeora la defensa antimicrobiana, suprimiendo la movilización, adherencia y fagocitosis de los macrófagos alveolares (48).

Además, el alcohol reduce la respuesta de los macrófagos a los modificadores del sistema inmunitario como las citoquinas, incluyendo interleukina-6 (IL-6), IL-1B, TNF-alfa y IL-8, disminuyendo el efecto protector ejercido por éstas (45,49).

Las citoquinas juegan un papel crítico en la comunicación y activación celular y se han clasificado como pro-inflamatorias T-

---

Helper 1 (Th1) o anti-inflamatorias (Th2), dependiendo de sus efectos en el sistema inmunitario. Las citoquinas actúan sobre una variedad de tejidos regulando la inflamación, la muerte celular, la proliferación celular y la migración. Las citoquinas inhiben el crecimiento bacteriano y la exposición al alcohol altera la capacidad de los monocitos de producir citoquinas (49,50).

El consumo de alcohol puede alterar el balance entre la población celular Th1 y Th2. Al alterar el balance entre los dos tipos celulares básicos del sistema inmunitario, se compromete la defensa inmune y aumenta la susceptibilidad para infecciones como la TB, si bien otros efectos adversos derivados del consumo de alcohol como el daño hepático, deficiencias nutricionales o insalubridad, pueden contribuir a este aumento (30,32,51).

#### Alcohol en el curso clínico de la tuberculosis

Existen evidencias de que el alcoholismo tiene una influencia negativa en la evolución de la TB. Los pacientes con alcoholismo crónico presentan más recaídas en el curso de la enfermedad y mayor probabilidad de presentar un curso clínico desfavorable, con formas más destructivas de TB (52,53). Por otra parte, el deterioro social asociado al alcoholismo favorece el retraso del inicio de tratamiento y las interrupciones del mismo (54).

#### Alcohol y marginación social

Al alcoholismo crónico y a la TB se les ha llamado "enfermedades de la pobreza" y ambas pueden ser causa o consecuencia de marginación social. De hecho, la TB es más prevalente en áreas de pobreza (32,55). En grupos específicos de población como las personas sin techo, el alcoholismo es más

---

frecuente que en la población general (34,56). En los alcohólicos, la marginación social y las condiciones de vida aumentan el riesgo de exposición y pueden conducir a sufrir TB (30).

### Tuberculosis y abuso de drogas

El uso de drogas y su consumo por vía intravenosa son factores clave en la epidemiología de la TB (33,57). Mientras la incidencia de TB ha disminuido en muchos países, la carga de la enfermedad puede aumentar en diversos colectivos, entre ellos los drogodependientes (57).

Diversos estudios en usuarios de drogas, sitúan la prevalencia de infección tuberculosa latente entre el 10% y 59% y los factores más comúnmente asociados a la infección son el consumo por vía endovenosa y la edad (58-64).

Los efectos fisiopatológicos de las drogas sobre el sistema inmunitario, unido al entorno social desfavorable y a los comportamientos de riesgo de los usuarios de drogas, pueden contribuir a la alta prevalencia de TB entre este colectivo (65). Estudios *in vitro* han demostrado efectos negativos del uso de drogas en el sistema inmune (65); en numerosos trabajos se describe la relación entre el consumo de drogas y el aumento de la susceptibilidad a enfermedades infecciosas (66). Los mecanismos por los que las drogas aumentan la susceptibilidad a la infección, tanto en humanos y en animales de experimentación, todavía no están bien definidos. Uno de los mecanismos invocados es la estimulación del eje adrenal-hipotálamo-hipofisario que conduce a la producción de corticoides y regulación del sistema inmune. Otro mecanismo de acción es el efecto de las drogas en las respuestas de Th1/Th2 y de

las citoquinas asociadas (66). Sin embargo, la implicación clínica de esta evidencia no está definitivamente aclarada (65).

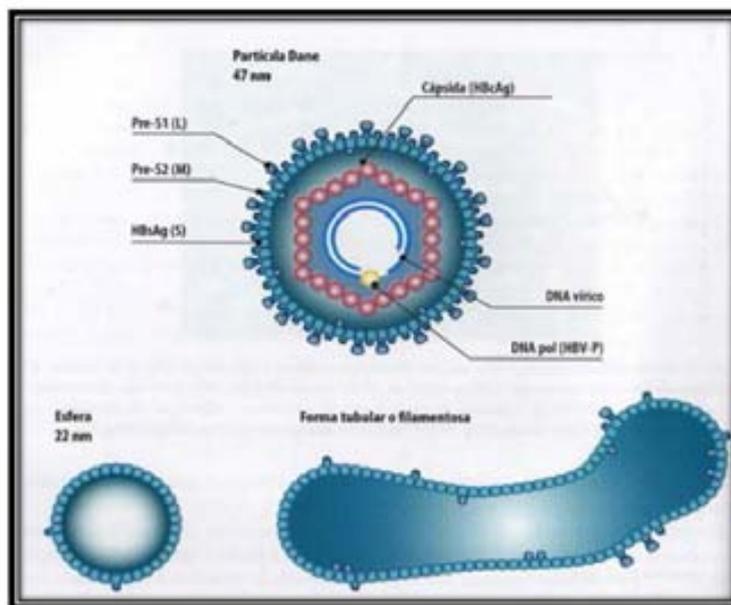
El uso de drogas se asocia con frecuencia a un número de factores que incluyen marginación social, peores condiciones en la vivienda e institucionalización y que suponen un riesgo adicional de infección al aumentar la exposición al patógeno (65). En los usuarios de drogas aumenta el tiempo transcurrido hasta la negativización del cultivo positivo a *MTB* por lo que el periodo de infectividad es más prolongado y puede aumentar la transmisión de la infección (67,68).

Es necesario señalar también que, aunque el uso de drogas se describió como factor de riesgo para TB antes de la epidemia de VIH (69), la inmunodepresión inducida por VIH es la causa más importante para la elevada incidencia de TB entre los inyectores de drogas (25). La TB tiene una alta prevalencia entre los pacientes con infección por VIH y los usuarios de drogas (70,71). Los pacientes VIH-positivo que consumen drogas por vía endovenosa tienen mayor riesgo de TB que los pacientes VIH infectados por otras vías de transmisión (72,73).

## **1.2.2 Hepatitis B**

La hepatitis B es una infección vírica. El virus que la ocasiona pertenece a la familia *Hepadnaviridae*, formada por varios virus que afectan al ser humano. Son los únicos virus con ácido desoxirribonucleico (ADN) que se replican por la acción de una transcriptasa inversa de un ácido ribonucleico viral (74).

El virus de la hepatitis B tiene forma esférica y un tamaño de 40-45 nm de diámetro. Posee una cubierta lipoprotéica de 7 nm de anchura. La proteína mayoritaria de la cubierta lipoprotéica es la que da nombre a uno de los marcadores principales de la infección por el VHB, el antígeno de su superficie (HBsAg). La cubierta rodea a la cápside de simetría icosaédrica. La cápside está formada por el antígeno del core del VHB y encierra el genoma del virus, la ADN polimerasa viral (74).



Esquema de la Partícula de Dane (partícula vírica completa) y las partículas subvirales no infecciosas: formas esféricas y formas tubulares).

FUENTE: Balanzo J. E.J. Hepatitis B. (74).

El antígeno 'e' es una proteína vírica excretada en forma soluble y compuesta por toda la secuencia de aminoácidos del antígeno del core más una secuencia añadida al extremo amino-terminal (74).

Después de una infección por VHB se desarrollan anticuerpos contra el core (Anti-HBc) y habitualmente, este marcador va unido al anticuerpo contra el antígeno de superficie (Anti-HBs) o al HBsAg.

En cuanto a la transmisión del VHB, ésta se produce fundamentalmente por vía parenteral y sexual.

Entre los usuarios de drogas, los problemas clínicos asociados a las infecciones por el VHB o el VHC se han mantenido en un segundo plano debido al impacto de la epidemia del VIH y sus consecuencias (75). La evolución positiva de dicha epidemia está poniendo de manifiesto el impacto que tienen las hepatitis virales en la morbi-mortalidad de esta población (2) y la necesidad de abordar su tratamiento. Alrededor del 5% de las personas infectadas desarrollan infección crónica por el VHB (76) siendo la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular las secuelas más graves (77).

La exposición parenteral directa es la forma más eficiente de transmisión del VHB (78), y en este sentido, la inyección de drogas por esta vía es uno de los factores de riesgo más importantes para adquirir la infección (79). Otras infecciones víricas que también se transmiten por vía intravenosa son el VHC y el VIH (80) siendo la coinfección del VHB con el VHC y/o VIH muy frecuente entre los inyectores de drogas (81).

Por otro lado, en drogodependientes, las conductas sexuales de riesgo son frecuentes y conllevan una elevada incidencia de enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la infección por el VHB (80).

### Epidemiología del VHB en usuarios de drogas

Se estima que 16 millones de personas se inyectan drogas y de ellas, 6 millones tendrían marcadores serológicos de exposición al VHB (Anti-HBc positivo) y 1,2 millones serían portadores crónicos del virus (82,83).

La prevalencia de infección por el VHB es generalmente elevada entre los consumidores de drogas. En una cohorte de adictos tratados en Estados Unidos entre 1971 y 1972, 87% de ellos tenían marcadores serológicos del VHB (84).

Las prevalencias del VHB son más elevadas en individuos que se inyectan las drogas respecto a los que no se inyectan. En una cohorte de jóvenes consumidores de Estados Unidos se observó que la prevalencia de VHB en unos y otros fue del 37% y del 19%, respectivamente (85).

En España, el número de inyectores de drogas fue muy elevado en la década de los 80 y 90 aunque ha ido disminuyendo desde entonces (80). Entre los más de 1.600 adictos a la heroína que entran en el programa de tratamiento sustitutivo con metadona, en el área metropolitana de Barcelona, la prevalencia del consumo por vía intravenosa era de 89.5% en el periodo 1992-1996 y la prevalencia global de Anti-HBc del 61% (86).

### Patrones serológicos de infección por el VHB

En el diagnóstico de una infección por el VHB existen diversos patrones de infección definidos en función de la aparición de anticuerpos en el suero de los pacientes. La combinación de Anti-HBc y Anti-HBs representa la aparición de inmunidad natural después de padecer la infección, mientras que la combinación Anti-HBc y HBsAg

---

indica una infección crónica por el VHB o puede corresponder a un periodo de transición de una infección aguda.

En los que se inyectan drogas, debido probablemente a exposiciones repetidas al virus o a una disminución de la inmunidad, el aclaramiento de la hepatitis B aguda es menos frecuente que en población general (87). Por contra, es relativamente frecuente observar un patrón de infección basado en la presencia del Anti-HBc como único marcador (Anti-HBc aislado). El patrón Anti-HBc aislado también es frecuente en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC (88,89). El significado de este patrón no está definitivamente aclarado aunque probablemente represente una infección resuelta con niveles indetectables de Anti-HBs o una infección crónica con niveles indetectables de HBsAg (88). En estudios de seguimiento se ha observado que este patrón acostumbra a ser estable, aunque en ocasiones los pacientes desarrollan Anti-HBs y muy raramente HBsAg (88). Además, los usuarios de drogas inyectadas que presentan Anti-HBc aislado muestran resistencia a la re-infección por VHB (89).

### Vacunación del VHB

Desde una perspectiva de Salud Pública, la aparición de la vacuna contra el VHB es uno de los avances más importantes en las últimas décadas (78). Las primeras vacunas del VHB eran derivadas de plasma humano; las que se utilizan actualmente son vacunas recombinantes obtenidas por ingeniería genética (78).

Las primeras vacunas del VHB se recomendaron para colectivos con mayor riesgo de adquirir la infección, entre ellos los consumidores de drogas (90). En España, el programa de vacunación de hepatitis B para personas de riesgo se inició en 1984 (91).

En 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la vacunación universal de la hepatitis B en la infancia (90). En España, entre 1992 y 1996 se pusieron en marcha los programas de vacunación en adolescentes sin discontinuar la vacunación de los grupos de riesgo (92). Actualmente la vacuna para el VHB está incluida en el calendario vacunal infantil y se administra durante los primeros meses de vida.

A pesar de la disponibilidad de una vacuna eficaz, numerosos estudios han mostrado que las estrategias de vacunación de hepatitis B en usuarios de drogas han tenido un impacto limitado, incluso en aquéllos que deberían haberse beneficiado de los programas de vacunación sistemática (90, 93-95).

En usuarios de drogas inyectadas se han descrito respuestas subóptimas a la vacuna del VHB (93). La disfunción de la inmunidad celular, el consumo de sustancias, las infecciones bacterianas, malnutrición y la infección por el VIH y el VHC se han vinculado a una menor respuesta inmune frente al VHB en esta población (96).

### **1.2.3 Morbilidad y mortalidad del alcoholismo**

Es bien conocido que el alcoholismo es una enfermedad sistémica que induce a múltiples trastornos orgánicos (97). El daño que el alcohol provoca en órganos y tejidos depende, esencialmente, de la cantidad ingerida y del patrón de consumo. El abuso de alcohol tiene una amplia variedad de efectos agudos y crónicos que se derivan principalmente de la acción directa de la oxidación del alcohol y de la producción de acetaldehído, así como de las deficiencias nutricionales asociadas (98).

Aunque el alcoholismo crónico puede afectar a cualquier órgano o sistema, la comorbilidad del sistema nervioso, cardiovascular, hígado, gastrointestinal, hematopoyético y endocrinológico son las que se observan con más frecuencia. Además, los pacientes con alcoholismo crónico tienen mayor riesgo de padecer neoplasias en diferentes órganos (99).

#### *1) Sistema nervioso*

Además de las manifestaciones neurológicas agudas derivadas de la intoxicación etílica y el síndrome de abstinencia al alcohol, el consumo crónico de etanol tiene otros importantes efectos neurológicos. En el sistema nervioso central, el efecto más relevante es el deterioro cognitivo. Los pacientes pueden presentarse con pérdida de memoria que puede ser leve, moderada o severa. No está bien establecido en qué grado influyen el efecto tóxico directo del alcohol y los déficits nutricionales relacionados con el alcoholismo en la aparición de deterioro cognitivo (97).

El déficit de tiamina tiene elevada importancia en el establecimiento de la demencia alcohólica y es el causante del síndrome de Wernicke-Korsakoff. La encefalopatía de Wernicke representa la fase aguda del déficit de tiamina, mientras que la

psicosis de Korsakoff es la fase crónica. La encefalopatía de Wernicke se caracteriza por trastornos oculomotores, ataxia cerebelosa y confusión mental. El estupor y el coma son frecuentes en las formas no diagnosticadas de encefalopatía de Wernicke. La mayoría de los pacientes que no se recuperan en los primeros días de una encefalopatía de Wernicke desarrollarán psicosis de Korsakoff, que se caracteriza por diversos grados de amnesia anterógrada y retrógrada (98). Una pequeña proporción de pacientes con abuso de alcohol desarrollan una degeneración cerebelosa que se caracteriza por ataxia de tronco y de extremidades inferiores (97,98).

El alcohol puede causar polineuropatía, debida a una combinación de la toxicidad directa del alcohol y el déficit nutricional (97); también se ha visto aumentado el riesgo de sufrir un accidente cerebro-vascular de forma dosis dependiente (100).

Otras dos complicaciones graves, aunque poco frecuentes, son el síndrome de Marchiafava Bignani, que consiste en una degeneración del cuerpo caloso y la mielinosi pontina central que es una enfermedad desmielinizante (98).

## *2) Sistema cardiovascular*

Las complicaciones cardiovasculares más frecuentes, derivadas del consumo crónico de alcohol son la miocardiopatía, la hipertensión arterial y arritmias cardíacas supraventriculares (97).

El consumo elevado de alcohol tiene un efecto depresor sobre el miocardio y puede ser la causa de una miocardiopatía dilatada. Entre un 3% y un 40% de los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática presentan consumos de alcohol elevados. Los mecanismos que producen la miocardiopatía no son del todo conocidos. El consumo de alcohol se ha relacionado con una pérdida de miocitos en el ventrículo izquierdo y con una disfunción de los mismos debido a

---

anormalidades en la homeostasis del calcio (101). La miocardiopatía alcohólica se presenta de forma semejante a otras formas de insuficiencia cardíaca (97).

Entre el 5% y el 30% de los casos de hipertensión arterial pueden estar en relación con un consumo de riesgo de alcohol; se ha descrito que el alcohol aumenta la presión arterial de forma dosis-dependiente (102).

La fibrilación auricular es el tipo de arritmia que con mayor frecuencia se asocia al abuso de alcohol (103). De un 15% a un 30% de los casos de fibrilación auricular se relacionan con el consumo de alcohol (104).

Sobre el efecto beneficioso del consumo de alcohol a dosis moderadas en la prevención de la cardiopatía isquémica, existe controversia en la literatura científica (105-108).

### *3) Hígado*

La toxicidad hepática del alcohol ha sido ampliamente descrita, ya sea en las formas de exposición aguda al etanol o en alcoholismo crónico (97).

Existe una variabilidad interindividual en la respuesta histológica hepática frente al alcohol. Mientras que ante la misma exposición al alcohol unos pacientes desarrollan una mínima esteatosis hepática, otros sufren una rápida evolución a una cirrosis. Esto parece explicarse por la interacción de factores genéticos y ambientales, añadidos al consumo de alcohol (109).

La presencia de infección por el VHC, el sexo femenino y la malnutrición son factores que también implican un mayor riesgo de enfermedad hepática (97,110, 111).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática por alcohol incluyen esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y cirrosis hepática:

- Esteatosis hepática: está presente en más el 90 % de los consumidores crónicos de cantidades elevadas de alcohol (112).
- Hepatitis alcohólica: histológicamente se caracteriza por la aparición de un infiltrado inflamatorio de predominio polimorfonuclear y necrosis hepatocelular. Las manifestaciones de la hepatitis alcohólica son diversas, existiendo desde formas asintomáticas, hasta otras fulminantes con elevada mortalidad a corto plazo. Lo más frecuente es que se manifieste como clínica inespecífica de astenia, anorexia, náuseas y vómitos, pudiendo asociar dolor en hipocondrio derecho, ictericia y fiebre (109).
- Cirrosis hepática: la lesión hepática por etanol puede progresar hacia una fibrosis progresiva que desemboca en una cirrosis. Los mecanismos celulares y moleculares que justifican la patogénesis de la fibrosis hepática no están del todo aclarados, pero parece que los metabolitos del alcohol (principalmente el acetaldehído) activarían las células estrelladas del hígado, que son las principales productoras de colágeno. Además, los hepatocitos dañados activarían las células de Kupffer y los polimorfonucleares, liberándose una cascada de mediadores de la fibrogénesis que contribuyen al proceso. Las manifestaciones clínicas de la cirrosis alcohólica son superponibles a las de cualquier otra etiología, pero es habitual encontrar otras alteraciones propias del alcoholismo, hepáticas y extrahepáticas (malnutrición, hipovitaminosis, polineuropatía o alteraciones conductuales). Los datos analíticos más sugestivos de cirrosis hepática son la hipergammaglobulinemia, el tiempo

de protrombina disminuido y la trombopenia. Cuando la enfermedad avanza, aparecen signos de la hipertensión portal (ascitis, circulación colateral, varices esofágicas), y las diferentes complicaciones de la cirrosis, como episodios de encefalopatía hepática, hemorragias digestivas por varices esofágicas, peritonitis bacteriana espontánea y otras (109).

#### 4) Otros sistemas afectados

- Sistema gastrointestinal: el consumo crónico de alcohol se asocia con varices esofágicas o síndrome de Mallory Weiss. En el estómago puede dar lugar a una gastritis aguda (97).  
El riesgo de pancreatitis en pacientes con alcoholismo es aproximadamente 4 veces más elevado que en población general. Los episodios de pancreatitis aguda repetidos pueden desencadenar una pancreatitis crónica (97).
- Sistema hematopoyético: la anemia que podemos encontrar en los pacientes con alcoholismo acostumbra a ser multifactorial. Los factores que la pueden ocasionar incluyen el sangrado gastrointestinal, el déficit de folato y la toxicidad del alcohol sobre la médula ósea como causa de una anemia sideroblástica. El alcohol también puede suprimir la producción de megacariocitos e interferir en la función plaquetaria.
- Neoplasias: El consumo de alcohol se ha relacionado con mayor riesgo de neoplasia. Las neoplasias que más se asocian al consumo de alcohol son las de cavidad oral, faringe, esófago y laringe (99). También se ha encontrado un aumento del riesgo de cáncer de estómago, colon, recto e hígado y en mujeres, para el cáncer de mama y ovarios (99). Por otro lado, el consumo de tabaco, tan frecuente entre los consumidores de alcohol, también aumenta los efectos del alcohol sobre diferentes neoplasias (99). Los pacientes con enfermedad

hepática alcohólica que además tienen infección por VHB y/o VHC tienen un elevado riesgo de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (97).

- Sistema inmune: el consumo de alcohol se ha asociado con un cierto grado de disfunción del sistema inmunitario, ya que, en alcohólicos suele describirse una mayor incidencia y severidad de infecciones bacterianas, siendo especialmente susceptibles a las infecciones pulmonares como la TB y la neumonía (32,113, 114).
- Enfermedades metabólicas: el consumo elevado de alcohol provoca hiperuricemia. También vemos déficits nutricionales en los bebedores de cantidades elevadas de alcohol (113).
- Enfermedades endocrinas: el consumo de alcohol puede provocar alteraciones en la función tiroidea, disfunción sexual en el varón, infertilidad y alteraciones del ciclo menstrual en la mujer (97).

En suma, la afectación multiorgánica del alcohólico crónico y en especial la comorbilidad hepática, cardiovascular y neurológica convierten el alcoholismo en un problema sanitario de primera magnitud.

### Mortalidad

Diferentes estudios han mostrado que las personas que abusan del alcohol tienen un riesgo elevado de muerte (13). Según datos de la OMS de 2004, un 4% de todas las muertes a nivel mundial fueron atribuibles al alcohol (2,25 millones de personas); esto significa que el alcoholismo está implicado en más muertes que las causadas por el VIH/SIDA o la TB (115). La distribución de las principales causas de muerte atribuibles al alcohol, según la OMS, queda reflejada en la Figura 1.

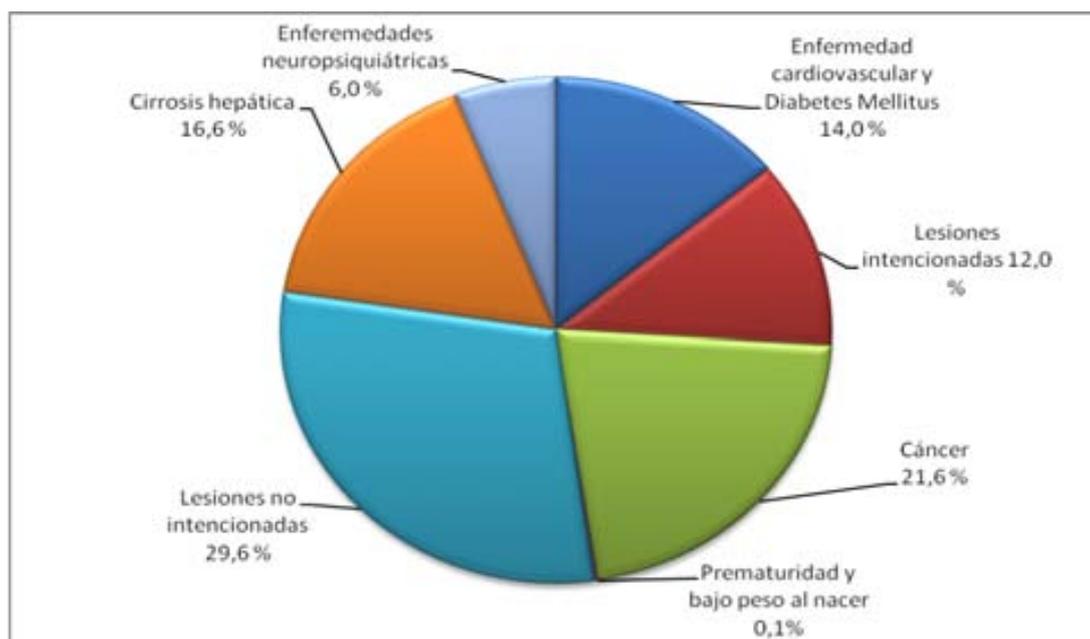


Figura 1. Distribución de las muertes atribuidas al alcohol en función del tipo de daño causado 2004  
FUENTE: Organización Mundial de la Salud, 2011 (115).

Un reciente estudio muestra que la mortalidad en personas con alcoholismo es incluso más elevada que la que se había descrito en anteriores revisiones (116). Según concluye esta revisión, los alcohólicos identificados en estudios poblacionales tienen un riesgo de muerte dos veces mayor al observado en personas sin uso de alcohol siendo más elevado entre los menores de 40 años (116).

En Barcelona, un estudio realizado en personas entre 18 y 64 años, que iniciaron tratamiento ambulatorio por alcoholismo entre 1999 y 2006, muestra una mortalidad acumulada de 7,4% y una tasa de muerte de 1,7 por 100 personas-año (p-a). Este estudio revela que la mortalidad que presentan los pacientes con alcoholismo es 8 veces superior a la de la población general (117).

Entre las causas de muerte relacionadas con el alcohol, destaca la cirrosis hepática. La mortalidad por cirrosis se ha considerado un indicador de los efectos del alcohol en la población. De hecho, el principal factor de riesgo para la cirrosis hepática en personas entre

45 y 65 años es el abuso de alcohol, aunque también hay que tener en cuenta otros factores etiológicos como las hepatitis víricas (118). También ocupan un lugar destacado las relacionadas con neoplasias de orofaringe, tracto digestivo alto y respiratorias (118), así como los accidentes de tráfico (119) y el suicidio (118,120).

Hay pocos estudios clínicos que analizan el impacto de la comorbilidad en la mortalidad, si bien las investigaciones realizadas confirman un mayor riesgo de muerte entre alcohólicos con elevada comorbilidad médica (119,121).

El impacto del trastorno por uso de alcohol en la morbilidad y mortalidad de la población dan idea de la importancia de la detección precoz y tratamiento de la enfermedad. Identificar patrones de consumo de alcohol perjudiciales y evaluar la comorbilidad de forma temprana puede evitar la progresión de las enfermedades asociadas y reducir la mortalidad. De hecho, en la práctica clínica se dispone de un gran número de oportunidades para realizar intervenciones preventivas y promover el tratamiento (122-124).

Diferentes estudios han demostrado que el abordaje integral del alcoholismo va unido a una reducción del riesgo de mortalidad incluso en pacientes con consumos de larga evolución (125,126).

**2. OBJETIVOS CIENTÍFICOS**

## **2. Objetivos científicos**

Dentro de la diversidad de las complicaciones clínicas asociadas al consumo de alcohol y drogas, en la presente Tesis doctoral nos centramos en tres aspectos concretos.

El primero de ellos hace referencia a una enfermedad infecciosa frecuente entre los pacientes con abuso de sustancias como es la tuberculosis y específicamente, en una prueba diagnóstica de reciente introducción. Las técnicas *in vitro* de detección de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) han demostrado su utilidad en el diagnóstico de infección por *MTB*. El objetivo de este trabajo es conocer el comportamiento de las técnicas de IFN- $\gamma$  en una población con alto riesgo de tuberculosis.

El segundo objetivo es analizar los patrones serológicos de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Este objetivo se desarrolla en una población de usuarios de drogas inyectadas reclutada durante 20 años, mediante la determinación de los perfiles de infección por VHB, con especial atención al perfil que indica vacunación.

El tercer propósito, que se desarrolla en los 2 últimos trabajos, es abordar las repercusiones del consumo de alcohol contemplando 3 aspectos: en primer lugar, las alteraciones nutricionales, hepáticas y metabólicas en hombres y mujeres; en segundo lugar, la comorbilidad médica del alcoholismo crónico (carga de enfermedad y severidad) utilizando una escala de valoración *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) adaptada a pacientes con abuso de sustancias (*Cumulative Illness Rating Scale Substance Abuse* (CIRS-SA)). En tercer lugar, describir la supervivencia de pacientes alcohólicos a medio plazo y el impacto de la comorbilidad en el pronóstico de la enfermedad.

## **2.1 Tuberculosis en pacientes con abuso de alcohol y drogas**

### **2.1.1 Hipótesis y objetivos**

#### Hipótesis

Durante más de 80 años, una prueba *in vivo*, el test cutáneo conocido como intradermoreacción de Mantoux o prueba de la tuberculina, era la única disponible para el diagnóstico de infección tuberculosa latente.

En la última década se han desarrollado nuevas técnicas *in vitro* para detectar infección tuberculosa, conocidas como pruebas de IFN- $\gamma$ . El IFN- $\gamma$  es una citoquina producida por las células T previamente estimuladas por antígenos específicos del complejo *MTB*. Aunque las primeras técnicas de IFN- $\gamma$  utilizaban el mismo antígeno que la prueba de Mantoux, actualmente dos de ellas (*The Enzyme Immunoassay* (EIA) y *Enzyme-linked Immunospot* (ELISPOT)), utilizan antígenos específicos para *MTB*, habiéndose demostrado en ambas su utilidad para detectar infección latente por *MTB* en la población general. Sin embargo, hay poca información sobre su comportamiento en poblaciones con alto riesgo de TB como los pacientes con abuso de sustancias. En este estudio nos planteamos como hipótesis la utilidad de estas dos nuevas técnicas en pacientes con y sin infección por el VIH.

#### Objetivos específicos

Diagnosticar infección tuberculosa latente en pacientes con abuso de alcohol y drogas que iniciaban un tratamiento de desintoxicación a través de técnicas de IFN- $\gamma$  que utilizan antígenos

específicos para *MTB* y comparar los resultados con los obtenidos en la prueba de Mantoux.

### 2.1.2 Metodología

A los pacientes que ingresaron entre Febrero de 2006 y Mayo de 2007 se les interrogó sobre el consumo de alcohol y otras drogas, así como sobre historia de TB o de infección tuberculosa latente. Se obtuvieron muestras de sangre para determinación de serologías de VIH, carga viral del VIH y linfocitos CD4. Se practicaron las dos pruebas de laboratorio y también el test cutáneo de Mantoux. Ninguno de los pacientes mostraba signos de TB activa al ingreso aunque un porcentaje de ellos la habían tenido en el pasado.

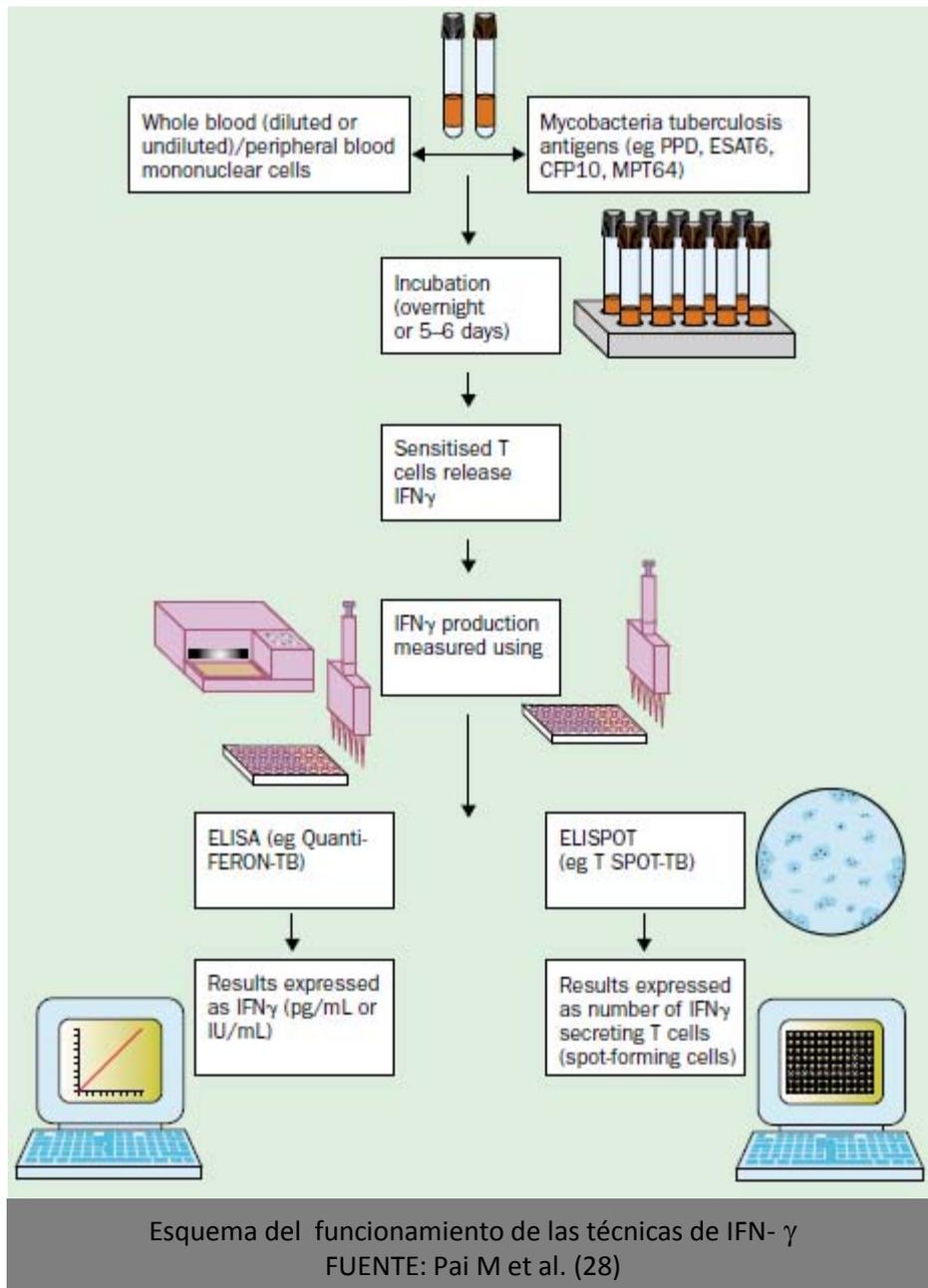
Pruebas diagnósticas:

- Intradermoreacción de Mantoux o Prueba de la tuberculina (prueba *in vivo*)

Es una prueba de hipersensibilidad retardada en respuesta a un derivado proteico purificado (PPD) mezcla de antígenos, muchos de los cuales son compartidos entre *MTB*, *M. bovis*, *BCG (Bacille Calmette Guerin)* y micobacterias no tuberculosas. Se realizó la administración intradérmica de 0.1 mL de PPD en la cara anterior del antebrazo, excepto en los casos con historia de tuberculosis o prueba de Mantoux positiva previa. La lectura se realizó 48 horas después de la inyección. Se midió el diámetro de la induración expresado en milímetros, considerando positivo una induración igual o superior a 5 mm en pacientes VIH positivos e induración igual o superior a 10 mm en pacientes VIH negativos.

- Técnicas de IFN- $\gamma$  (prueba *in vitro*)

Los métodos inmunodiagnósticos para diagnóstico de infección tuberculosa o técnicas de IFN- $\gamma$  están basados en la detección de IFN- $\gamma$  producido por células T de individuos sensibilizados con antígenos TB.



Los nuevos tests utilizan antígenos específicos de *MTB* como *Early secretory antigen target-6* (ESAT6), *Culture filtrate protein-10* (CFP10) y TB7.7. Los tres antígenos están codificados por genes localizados en unos segmentos del genoma de *MTB* llamados regiones de diferencia (RD), consistentes en fragmentos de ADN presentes en *MTB* pero no en otras micobacterias. Se han identificado 16 RD, ESAT6 y CFP10 están codificados por la RD1 y TB7.7 por la RD11.

Estos antígenos son más específicos para *MTB* que PPD y no son compartidos con *BCG* ni con micobacterias no tuberculosas, excepto *Mycobacterium kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgi*.

Como se ha dicho anteriormente, hay dos test comercializados para el diagnóstico *in vitro* que utilizan antígenos específicos de *MTB*:

1- QuantiFERON TB-Gold In-Tube test: mide IFN- $\gamma$  liberado por las células T en respuesta a un antígeno tuberculoso. Utiliza ESAT6, CFP10 y TB7.7 como antígenos mediante la técnica *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA).

Realización de la técnica:

Se distribuyeron 3 mL de sangre en 3 tubos con anticoagulante, uno de ellos recubierto con péptidos de ESAT6, CFP10 y TB7.7, otro con salino (control negativo) y un tercero con fitohemaglutinina (control positivo) que se dejaron en incubación a 37° C toda la noche. Tras la incubación se separó el plasma por centrifugación y se guardó congelado hasta su utilización.

La producción de IFN- $\gamma$ , expresada en UI/mL fue determinada por ELISA y se utilizó un software de análisis de QuantiFERON para la obtención de resultados. Se restó el valor obtenido en el tubo con salino de los obtenidos en los tubos estimulados con mitógeno y con antígenos TB. Se consideraron positivos valores a partir de 0.35 UI/mL en la muestra estimulada con antígenos TB. El resultado de la prueba se consideró indeterminado si la producción de IFN- $\gamma$  después de la estimulación con fitohemaglutinina era negativa (<0.5 UI/mL) y la muestra estimulada con antígeno TB también era negativa.

2- T-SPOT.TB: detecta el número de células mononucleadas que producen IFN- $\gamma$ . Utiliza ESAT6, CFP10 y TB 7.7 como antígenos mediante la técnica ELISPOT.

Realización de la técnica:

Se separaron por centrifugación las células mononucleadas de una muestra de 8 mL de sangre venosa periférica; tras lavado y conteo celular, se distribuyeron en pocillos con antígenos ESAT6, CFP10, fitohemaglutinina como control positivo y células solas como control negativo ( $2.5 \times 10^5$  células por pocillo) de una placa recubierta con anticuerpos contra IFN- $\gamma$  que se dejó en incubación durante toda la noche. Tras lavado de la placa se añadió un conjugado contra los anticuerpos utilizados y un sustrato enzimático.

El número de spots (puntos) se determinó con un lector automático ELISPOT y a ayuda visual. El resultado se consideró positivo si el número de spots en cualquiera de los pocillos con antígeno tras restar el número de spots del control negativo era igual o superior a 6. Se consideraron indeterminados los resultados negativos con los antígenos ESAT6, CFP10 y con fitohemaglutinina.

### Análisis estadístico

Los estadísticos descriptivos se expresaron como medias  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y porcentajes para las cualitativas. Las comparaciones se hicieron mediante las pruebas de Ji-cuadrado y t de Student.

El estadístico Kappa ( $k$ ) se utilizó para valorar la concordancia entre las pruebas diagnósticas. Valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis de datos se realizaron con SPSS 11.5 (SPSS, Chicago, IL, USA).

### **2.1.3 Resultados obtenidos**

Se incluyeron 135 pacientes con una edad media de 39,8 años; el 83,7% eran varones. El alcohol fue la principal sustancia de abuso en 59 (45%) pacientes, la cocaína en 46 (35,1%) y los opiáceos en 26 (19,9%). El 45,2% de los pacientes eran usuarios de drogas inyectadas. Entre los 42 pacientes (31,1%) que resultaron VIH positivos, la media de CD4 fue 536 células/ $\mu$ L.

En 57 casos (42%) se obtuvieron resultados positivos por lo menos en una de las pruebas de IFN- $\gamma$ ; EIA y ELISPOT resultaron positivos en el mismo número de pacientes, 46 (34,1%), con una concordancia del 83% ( $K=0,63$ ). El PPD resultó positivo en 29 de 100 pacientes analizados. La concordancia entre PPD y EIA fue del 85% ( $k=0,62$ ) y entre PPD y ELISPOT del 83% ( $k=0,57$ ). El 46,1% de los pacientes con antecedente de enfermedad tuberculosa presentaron resultado positivo con las técnicas de IFN- $\gamma$ . No se encontró asociación entre un resultado positivo en las pruebas de IFN- $\gamma$  y las siguientes variables: infección por VIH, edad, sexo, sustancia de abuso, uso de drogas inyectadas ni antecedente de estancia en centro penitenciario.

#### **2.1.4 Conclusiones**

En relación al diagnóstico de infección tuberculosa latente, los resultados muestran la utilidad de técnicas *in vitro* para el diagnóstico en pacientes con abuso de sustancias, tanto en no infectados como en los infectados por el VIH. Observamos que existe concordancia en los resultados de las 2 técnicas utilizadas y que ambas pueden permanecer positivas tiempo después de una tuberculosis.

## **2.2 Hepatitis B en usuarios de drogas**

### **2.2.1 Hipótesis y objetivos**

#### Hipótesis

Uno de los principales factores de riesgo de infección por el VHB es el uso de drogas inyectadas.

Desde 1982 disponemos de una vacuna para prevenir la infección. Inicialmente, su uso estaba recomendado para determinados grupos de riesgo. Desde 1991, la OMS recomienda la vacunación universal del VHB en la infancia, sin abandonar la vacunación selectiva de los grupos de riesgo.

A pesar de la eficacia poblacional de la vacunación contra el VHB, numerosos estudios reflejan que las estrategias de vacunación en algunos grupos de riesgo han tenido un limitado impacto.

#### Objetivos

El objetivo de este trabajo fue analizar los perfiles serológicos y las tasas de vacunación del VHB, así como la tendencia temporal de dichos perfiles en una población de usuarios de drogas inyectadas reclutada durante 20 años.

### 2.2.2 Metodología

La población de estudio fueron los pacientes que ingresaron para desintoxicación de heroína o de cocaína entre 1987 y 2006 en dos hospitales del área metropolitana de Barcelona (Hospital Universitari de Bellvitge, l'Hospitalet de Llobregat y Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona). Los pacientes eran remitidos desde diferentes centros de atención a las drogodependencias.

Al ingreso se recogieron datos sociodemográficos y características del consumo de drogas. Se obtuvieron muestras de sangre para analizar perfiles de hepatitis B (HBsAg, Anti-HBs y Anti-HBc), infección por VHC y por VIH.

Para la detección del HBsAg se utilizó *Auszyme Monoclonal EIA* o *AxSYM™ microparticle enzyme immunoassay* (MEIA) (Abbott Laboratories, North Chicago, IL). Respecto a los anticuerpos, Anti-HBs se detectó mediante *Ausab™* (EIA) o *AxSYM™* (MEIA) (Abbott Laboratories, North Chicago, IL) y Anti-HBc utilizando *Corzyme™* (EIA) o *AxSYM™* (MEIA) (Abbott Laboratories, North Chicago, IL). Las muestras de sangre también se analizaron con EIA para anticuerpos de infección por VIH (*Genetic Systems™*, Bio-Rad Laboratories, Seattle, WA o *Abbot HIVAB™*, Abbott Laboratories, North Chicago, IL) y confirmado por Western Blot.

La detección del VHC era determinada por EIA a partir de 1992 en el Hospital Universitari de Bellvitge (*Abbot HCV™*, Abbott Laboratories, North Chicago, IL) y en 1996 en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (*Ortho HCV™*, Ortho Diagnostics, Raritan, NJ).

Análisis estadístico

Los perfiles de infección por VHB fueron clasificados en 6 categorías que se pueden ver en la siguiente tabla (tabla 2):

	Seromarcador VHB		
	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc
1. No expuesto	-	-	-
2. Anti-HBc aislado	-	-	+
3. Vacunado	-	+	-
4. Recuperado / Inmunidad natural	-	+	+
5. Infección aguda	+	-	-
6. Infección crónica	+	-	+

Tabla 2. Perfiles serológicos de infección por VHB.

Para conocer la tendencia de la infección por VHB, el tiempo de observación (1987 a 2006) se dividió en 4 periodos, de 5 años cada uno (1987-1991, 1992-1996, 1997-2001 y 2002-2006). El perfil de infección aguda por VHB se trató junto al de infección crónica como una sola categoría (HBsAg+).

Se utilizaron métodos de regresión logística para evaluar la tendencia de cada una de las diferentes categorías de infección. Para la principal categoría de estudio, (inmunidad inducida por la vacuna) se utilizaron métodos de regresión logística multivariante para determinar el efecto del periodo, la edad y estado serológico frente a la infección por VIH. Valores de  $p$  menores de 5% se consideraron estadísticamente significativos.

### **2.2.3 Resultados obtenidos**

La población de estudio fue de 1.223 pacientes, de los cuales un 80% eran hombres y la edad al ingreso de 28 años. La prevalencia de VHC y VIH fue de 84% y 44,3%, respectivamente. En la mayoría de los pacientes (84,4%) la droga principal que motivó el ingreso fueron los opiáceos con una media duración del consumo parenteral de 7 años.

A lo largo de los periodos analizados, se observó un aumento significativo de las tasas de inmunidad inducida por la vacuna, desde el 3,7% en el periodo 1987-1991 al 19,9% en el último (2002-2006), así como una disminución significativa del estado serológico HBsAg-positivo siendo de 9,3% en el periodo 1987-1991 y <2% después de 1997. La mayoría de pacientes nacidos después de 1979 mostraban inmunidad inducida por la vacuna del VHB (80%) frente a sólo el 8,7% en los nacidos antes de esa fecha.

Las tasas de ausencia de marcadores de VHB y de inmunidad natural debida a la infección permanecieron estables desde 1992. En el último periodo (2002-2006), los individuos sin marcadores de VHB suponían el 28,9% de los casos para ese periodo. Los pacientes con Anti-HBc aislado y con inmunidad natural debida a la infección por VHB fueron un 22,3% y 27,1%, respectivamente.

En el análisis univariado, la edad al ingreso, duración del uso de drogas inyectadas, ausencia de VHC y VIH, así como el inicio del consumo endovenoso de drogas posterior a 1995, se asociaron con mayores tasas de vacunación frente a la hepatitis B. Los resultados del modelo multivariado de regresión logística mostraron una clara relación entre el periodo de admisión y estar vacunado de la hepatitis B. Así mismo, la vacunación por VHB fue menos frecuente en individuos de mayor edad y en infectados por el VIH.

#### **2.2.4 Conclusiones**

Los resultados del estudio muestran un aumento de la frecuencia de vacunación de hepatitis B en usuarios de drogas en los últimos años, aunque globalmente la utilización de la vacuna preventiva continúa siendo baja. En periodos recientes todavía es elevada la frecuencia de sujetos susceptibles a una infección prevenible.

## **2.3 Morbilidad y mortalidad asociadas al abuso de alcohol**

### **2.3.1 Hipótesis y objetivos**

#### Hipótesis

El alcoholismo es una enfermedad crónica con elevado riesgo de complicaciones médicas y de muerte precoz.

Entre los bebedores de riesgo encontramos con frecuencia alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas y, aunque la observación de que la mujer tiene mayor susceptibilidad a lesiones orgánicas está reflejada en la literatura, los estudios que caracterizan las alteraciones clínicas del alcoholismo en las mujeres son escasos.

Está bien establecida la asociación entre alcohol y enfermedad, y también es conocido que la mortalidad de alcohólicos es más elevada que en población general, lo que da idea de la necesidad de diagnosticar y tratar el alcoholismo lo antes posible, y de realizar sistemáticamente una evaluación de la severidad de las enfermedades asociadas. Un instrumento que se utiliza para medir carga y severidad de enfermedades asociadas al alcoholismo es una escala que ha sido validado en nuestro medio en personas con abuso de sustancias (CIRS-SA) y pudiera ser útil para valorar el pronóstico a medio y largo plazo de los pacientes que abusan del alcohol.

#### Objetivos

Los objetivos de este apartado son dos; en primer lugar, analizar diferencias en las alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas entre hombres y mujeres con trastorno por uso de alcohol; en segundo lugar, determinar la carga y severidad de la comorbilidad médica utilizando la escala CIRS-SA y describir la supervivencia a medio plazo en función de la comorbilidad.

---

### **2.3.2 Metodología**

La población de estudio fueron los pacientes con trastorno por dependencia del alcohol que ingresaron para desintoxicación en dos hospitales universitarios del área de Barcelona. Los pacientes eran remitidos desde diferentes centros de atención primaria y de tratamiento de alcoholismo y o tras d rogo dependencias. La desintoxicación hospitalaria se indicó en aquellos que presentaban fracaso del tratamiento en régimen ambulatorio, síndrome de dependencia de alcohol con riesgo de complicaciones y/o sociopatía que impedía seguir un tratamiento ambulatorio.

Durante el ingreso se obtuvieron datos sociodemográficos, antropométricos y del consumo de alcohol, tabaco y drogas ilegales. Así mismo, se evaluó la comorbilidad y se obtuvieron muestras de sangre para hemograma y bioquímica que incluían parámetros de función hepática, nutricionales y metabólicos; también se realizaron serologías de VHB, VHC y VIH.

En relación al primer objetivo, analizar diferencias en las alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas entre hombres y mujeres, se realizó en aquellos pacientes ingresados entre 1999 y 2006.

Los parámetros para determinar alteraciones de la función hepática fueron: alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamiltransferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FAL), bilirrubina total y ferritina. Las variables nutricionales/carenciales fueron: volumen corpuscular medio (VCM), creatinina sérica, linfocitos totales, hemoglobina, folato sérico, cobalamina, albúmina, proteínas totales y ferritina. Finalmente, las variables para establecer alteraciones metabólicas fueron: glucosa, triglicéridos y colesterol total.

---

La comorbilidad médica al ingreso se evaluó en cada centro participante por un médico internista. Para los objetivos del primer análisis se tuvieron en cuenta el antecedente o presencia de las siguientes enfermedades:

- Hepatopatía descompensada: antecedente de hepatopatía crónica descompensada en forma de ascitis, encefalopatía o hemorragia digestiva por varices esofágicas diagnosticada por endoscopia digestiva
- Pancreatitis: antecedente de ingreso hospitalario con un diagnóstico confirmado por pruebas de imagen
- Enfermedad gastroduodenal: antecedente de diagnóstico endoscópico de una úlcera esófago-gastro-duodenal
- Hipertensión Arterial: antecedente de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico
- Cardiovascular: enfermedad cardiológica de cualquier etiología diagnosticada en base a orientación clínica y pruebas complementarias realizadas por especialistas
- Endocrinológica: antecedente de Diabetes Mellitus en tratamiento farmacológico
- Neoplásica: antecedente de cáncer de cualquier localización en el que se disponía de informe clínico y anatomopatológico
- Neurológica: a) antecedente de polineuropatía documentada con electromiograma, b) crisis convulsiva generalizada y c) deterioro cognitivo estudiado en unidades especializadas de Neurología
- Respiratoria: a) antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) según criterios clínicos y/o pruebas

funcionales respiratorias y b) antecedente de tuberculosis pulmonar diagnosticada por cultivo

- Psiquiátrica: a) antecedente de síndrome depresivo en tratamiento farmacológico y b) tentativas autolíticas documentadas a través de informes clínicos
- Traumatismo grave: antecedente traumático craneoencefálico, torácico, abdominal o fractura ósea múltiple que requiriera ingreso hospitalario.

Para el segundo objetivo de esta apartado se utilizaron los pacientes ingresados entre 1999 y 2008 a los que, sistemáticamente, se administró el índice CIRS-SA para determinar la carga y severidad de la comorbilidad médica. Esta escala valora la presencia de enfermedad en 13 órganos o sistemas:

1. Corazón
  2. Vascular
  3. Respiratorio
  4. Ojos-oidos, nariz-garganta-laringe
  5. Gastrointestinal alto
  6. Gastrointestinal bajo
  7. Hepático
  8. Renal
  9. Genitourinario
  10. Músculos-huesos-piel
  11. Neurológico
  12. Infecciones, Endocrino-metabólico
  13. Infección por el VIH
-

CIRS-SA utiliza además una medida de severidad (0-4) para cada órgano o sistema afectado: se obtiene una puntuación de 0 en ausencia de afectación de problema clínico, de 1 si existe un problema clínico de severidad media o problemas significativos en el pasado, 2 en caso de incapacidad o de morbilidad moderada con necesidad de tratamiento de primera línea, 3 en caso de discapacidad grave y constante o problema crónico controlado y 4 cuando la enfermedad es extremadamente severa, que precisa tratamiento urgente o provoca un déficit severo.

El CIRS-SA se administró durante el ingreso para tratamiento del trastorno por uso de alcohol. La fecha y causa de muerte de los pacientes en estudio se determinó mediante revisión de historias clínicas y cruce de datos con el Registro de Mortalidad de la Generalitat de Catalunya a 31 de diciembre de 2008. Las causas de muerte se establecieron de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades-versión 10 (CIE10) y posteriormente se agruparon en 6 grandes categorías:

- 1) Infecciones, excluyendo hepatitis virales
- 2) Cardiovascular
- 3) Neoplasia, excluyendo carcinoma hepatocelular
- 4) Hepática, incluyendo hepatitis virales y carcinoma hepatocelular
- 5) Causas no naturales
- 6) Otras causas

#### Análisis estadístico

Los estadísticos descriptivos fueron expresados con la mediana y rango intercuartil (RIQ) para variables cuantitativas y como frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas. Se utilizaron pruebas de ji-cuadrado, t de Student, F de Fisher y ANOVA según conveniencia.

---

Para analizar las alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas desde la perspectiva de género se realizó un análisis descriptivo así como un análisis bivariado según el sexo, consumo de alcohol y otras variables de interés. Así mismo, se calcularon *odds-ratio* (OR) para cuantificar las probabilidades de alteración de parámetros biológicos analizados.

Para la valoración de la morbilidad mediante el índice CIRS-SA se generaron 4 indicadores distintos:

- 1) puntuación total (valores de 0 a 52)
- 2) número de órganos o sistemas afectados (valores de 0 a 13)
- 3) índice de severidad = puntuación total / número de órganos o sistemas afectados
- 4) número de órganos o sistemas afectados de forma severa o muy severa (valores entre 0 - 13)

Se calcularon las tasas de muerte expresadas en p-a. La población de referencia para establecer las SMR fueron personas de entre 30-59 años residentes en España en 2008, según el censo del Instituto Nacional de Estadística.

Para establecer el pronóstico del alcoholismo se estimaron curvas de supervivencia mediante método de Kaplan-Meier, utilizando *log-rank test* para la comparación de las mismas. Finalmente, se utilizó un modelo de regresión de Cox con el fin de conocer los predictores de muerte en esta población. Para valorar el papel de la comorbilidad médica en la mortalidad se utilizó el índice CIRS-SA estratificado en terciles. Para el análisis de predictores se utilizaron como co-variables las sociodemográficas (edad y género) y aquellas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado. Valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente

significativos. El análisis estadístico fue realizado con SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

### 2.3.3 Resultados obtenidos

Un total de 686 pacientes fueron admitidos a tratamiento entre 1999 y 2008. La mayoría eran varones (79,7%) y la edad media 43,5 años; la duración del consumo de alcohol fue de 18 años y en promedio tenían un consumo diario de 200 g/día de etanol. Respecto al consumo de otras sustancias, destacar que 51 (8,4%) pacientes consumían cocaína en el momento del ingreso, 60 (9,2%) estaban en programa de mantenimiento con metadona y 134 (19,7%) tenían historia de consumo de drogas por vía endovenosa.

En el primer análisis sobre diferencias de género se pudo observar que globalmente, el 68% de los casos presentaba macrocitosis (VCM>95fl), 82% GGT >40U/L y 58% AST>37 U/L. En las alteraciones hepáticas, la frecuencia de fosfatasa alcalina > 120 U/L fue significativamente superior en mujeres que en hombres (18,5% vs 10,5%; p=0,037). Sin embargo, los hombres mostraban más frecuencia de hiperferritinemia (>90 ng/mL) que las mujeres (85,7% vs 62,2%; p=0,000). La probabilidad de presentar dos o más alteraciones hepáticas fue significativamente mayor en los hombres (OR: 1,64; Intervalo de confianza (IC) 95%: 1,01-2,65; p= 0,043). En las alteraciones nutricionales, las mujeres presentaron mayor frecuencia de macrocitosis (77,5% vs 65,8%; p=0,026), de creatinina sérica baja (<0,7 mg/100mL) (28,2% vs 14,6%; p=0,001) y de ferritina sérica baja (<30 ng/mL) (10,8% vs 3,9%; p=0,020), así como mayor probabilidad de tener múltiples alteraciones nutricionales (OR: 1,59, IC 95%: 1,02-2,48; p=0,040). Por otro lado, los hombres presentaron mayor frecuencia de anemia (32,3% vs 21,4%; p=0,032). La obesidad tipo I (Índice de Masa Corporal > 30kg/m<sup>2</sup>) fue significativamente más frecuente en mujeres (29,2%) que en hombres (7,9%) (p=0,007) alcohólicos.

---

Respecto a otras enfermedades, el síndrome depresivo y la infección por VIH fue significativamente más frecuente en mujeres que en hombres.

Al analizar la carga y severidad de la comorbilidad médica con la escala CIRS-SA, de los 13 sistemas que contempla la escala, el más afectado fue el hepático, seguido del respiratorio y el vascular. La mediana de la puntuación total de la escala fue de 8 (RIQ: 6-11). Respecto al número de sistemas/categorías afectadas, la mediana se situó en 4 sistemas (RIQ: 4-6 sistemas) y el número de órganos o sistemas severamente afectados fue de 1 sistema (RIQ: 0-2 sistemas).

La mediana de seguimiento de los pacientes una vez finalizado el ingreso fue de 3,1 años (RIQ: 1,5-5,1 años). Un total de 78 pacientes (11,4%) fallecieron durante el seguimiento. La tasa de mortalidad global fue de 3,28 x100 p-a, siendo unas 20 veces más elevada que la mortalidad ajustada por edad en la población general. La principal causa de muerte fue la enfermedad hepática en 22 pacientes (29,3%), seguida de neoplasias en 14 casos (18,7%) y causas cardiovasculares en 12 (16%) pacientes.

De acuerdo a las estimaciones de Kaplan Meier, un 20% de los pacientes mueren en la primera década después del inicio del tratamiento, pero entre aquellos con comorbilidad médica se vera mueren un 50%. Los predictores independientes de muerte en el análisis multivariado fueron presentar comorbilidad severa y estar en tratamiento con metadona.

### **2.3.4 Conclusiones**

Esta cohorte de pacientes con alcoholismo que ingresaron para tratamiento presenta determinadas características diferenciales con otras series de alcohólicos en España como son: elevados consumos diarios, larga duración del abuso de alcohol, consumo de cocaína, tratamiento con metadona o historia de consumo de drogas por vía perenteral en una parte de ellos, así como frecuente presencia de infección por VHC, VHB y VIH.

Las mujeres presentan mayor morbilidad nutricional/carencial y metabólica que los hombres aunque, al ingreso, la mayoría presenta una comorbilidad médica moderada.

En el seguimiento a medio plazo observamos que la mortalidad global de esta serie fue unas 20 veces mayor que la de la población general de la misma edad; también se observó que morían más aquellos que tenían un índice de severidad de enfermedades asociadas al abuso de alcohol más elevado. Entre los 78 pacientes fallecidos, la principal causa de muerte fue de causa hepática, seguida del cáncer y de las enfermedades cardiovasculares.

Estos análisis en adultos jóvenes y de mediana edad ponen de manifiesto que el alcoholismo es una enfermedad sistémica grave que se debe diagnosticar lo antes posible para detectar y prevenir sus complicaciones.

**3. CONCLUSIONES FINALES**

### **3. Conclusiones finales**

En la presente Tesis Doctoral se ha profundizado en 3 aspectos de las complicaciones del abuso de alcohol y drogas, de los cuales se puede destacar lo siguiente:

- ❖ En primer lugar, que las pruebas diagnósticas de infección tuberculosa mediante técnicas *in vitro* de IFN- $\gamma$  son útiles en esta población.
- ❖ En segundo lugar, continúa siendo elevado el número de pacientes con abuso de sustancias susceptibles a la infección por el VHB, reflejando la necesidad de estrategias más eficientes para aumentar las tasas de vacunación en un grupo de población con elevado riesgo de infección.
- ❖ Por último, y en relación a la adicción al alcohol, se pone de manifiesto la importancia de contemplar la afectación multiorgánica de los pacientes con alcoholismo, siendo necesario identificar aquéllos con un mayor riesgo de muerte para poder intensificar el tratamiento.

**4. ARTÍCULOS PUBLICADOS**

#### **4. Artículos publicados**

- 1) Rivas I, Latorre I, Sanvisens A, Dominguez J, Tor J, Prat C, Rey-Joly C, Muga R.  
Prospective evaluation of latent tuberculosis with interferon-gamma release assays in drug and alcohol abusers.  
Epidemiol Infect 2009 Sep;137(9):1342-1347.
  
- 2) Rivas I, Martinez E, Sanvisens A, Bolao F, Tor F, Torrens M, Pujol R, Fuster D, Rey-Joly C, Muñoz A, Muga R.  
Hepatitis B virus serum profiles in injection drug users and rates of immunization over time in Barcelona: 1987-2006.  
Drug Alcohol Depend 2010;110(3):234-239.
  
- 3) Sanvisens A, Rivas I, Bolao F, Tor J, Rosón B, Rey-Joly C, Muga R.  
Género y alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas del alcoholismo grave. Estudio de 480 pacientes en el área de Barcelona. Med Clin (Barc) 2011;137(2):49-54.
  
- 4) Rivas I, Sanvisens A, Bolao F, Fuster D, Tor J, Pujol R, Torrens M, Rey-Joly C, Muga R.  
Impact of medical comorbidity and risk of death in 680 patients with alcohol-use disorders.  
Alcohol Clin Exp Res 2013;37 Suppl 1:E221-7.

**PROSPECTIVE EVALUATION OF LATENT  
TUBERCULOSIS WITH INTERFERON-GAMMA  
RELEASE ASSAYS IN DRUG AND ALCOHOL ABUSERS**

**Rivas I, Latorre I, Sanvisens A, Dominguez J, Tor J,  
Prat C, Rey-Joly C, Muga R.**

**Epidemiol Infect 2009 Sep;137(9):1342-1347.**

**PMID:19243652**

## Prospective evaluation of latent tuberculosis with interferon- $\gamma$ release assays in drug and alcohol abusers

I. RIVAS<sup>1</sup>, I. LATORRE<sup>2</sup>, A. SANVISENS<sup>1</sup>, J. DOMÍNGUEZ<sup>2</sup>, J. TOR<sup>1</sup>, C. PRAT<sup>2</sup>,  
C. REY-JOLY<sup>1</sup> AND R. MUGA<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>2</sup> Department of Microbiology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

(Accepted 16 January 2009; first published online 26 February 2009)

### SUMMARY

*In vitro* tests have been developed for the diagnosis of tuberculosis (TB) infection. The objective was to analyse latent TB infection in drug and alcohol abusers through two interferon- $\gamma$  techniques. One hundred and thirty-nine patients were admitted between February 2006 and May 2007. Mean age was 39·8 years [31% HIV positive]. The enzyme immunoassay (EIA) and enzyme-linked immunospot (ELISPOT) interferon- $\gamma$  assays were positive in 34% of patients with an agreement of 83% ( $\kappa=0\cdot63$ ). Tuberculin skin test (TST) was positive in 29% of patients and the agreement of TST with EIA and ELISPOT interferon- $\gamma$  assays was 85% ( $\kappa=0\cdot62$ ) and 83% ( $\kappa=0\cdot57$ ), respectively. Almost 50% of patients with history of TB had a positive *in vitro* test. In conclusion, we observed a high prevalence of latent TB and good agreement between the new *in vitro* tests that otherwise may continue to be positive long after developing TB disease.

**Key words:** Diagnosis of infection, drug abuse, interferon- $\gamma$ , tuberculosis.

### INTRODUCTION

The rate of tuberculosis (TB) in Spain is among the highest of industrialized countries [1–3]. It is well known that drug addicts have a higher risk of TB and that alcoholism and intravenous drug use are among the main factors associated with TB [4–6]. Moreover, intravenous drug use has been the main category of human immunodeficiency virus (HIV) transmission in Spain [7], and the elevated incidence of TB in patients infected with HIV is also known, which increases the risk of developing tuberculosis up to 100-fold [2, 8, 9].

The diagnosis and treatment of latent infection is very important in the control of TB. For more than 100 years the tuberculin skin test (TST) or Mantoux test has been the only method used in its detection [10]. The TST uses a protein purified derivative (PPD) that is a mixture of antigens, many of which are shared with *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, Bacille Calmette-Guérin (BCG), and other non-tuberculosis mycobacteria; the limitations of TST are well known: low specificity in individuals vaccinated with BCG or in those exposed to other mycobacteria; sensitivity may be lessened in immunocompromised patients. On the other hand a booster effect may be produced by repeated use of TST and errors in the reading and interpretation of the results may occur. A further inconvenience is the need for a second visit for reading the results [11, 12].

\* Author for correspondence: R. Muga, M.D., Ph.D., Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Carretera Canyet s/n, 08916 Badalona, Barcelona.  
(Email: rmuga.germanstrias@gencat.cat)

Immunodiagnostic methods for detecting TB infection are based on the *in vitro* quantification of the cellular immune response in response to specific *M. tuberculosis* antigens [13, 14].

In the first generation of *in vitro* tests the same antigen was used as in the TST, which caused some limitations [13]. The new versions use antigens more specific for *M. tuberculosis* such as early secretory antigen target-6 (ESAT-6), culture filtrate protein-10 (CFP-10) and TB7.7 antigen; the genes which encode ESAT-6 and CFP-10 are found in a segment named the region of difference 1 (RD1) of the *M. tuberculosis* genome and TB7.7 is encoded in RD11 which are not present in the genome of *M. bovis*, BCG or other non-tuberculosis mycobacteria such as *M. avium* [14]. Other mycobacteria that have been shown to induce T-cell responses to ESAT-6 and CFP-10 are *M. marinum* and *M. kansasii* [15].

There are two tests marketed for the *in vitro* diagnosis of TB based on *M. tuberculosis*-specific antigens: QuantiFERON TB Gold In-Tube (Cellestis Ltd, Australia) which uses enzyme immunoassay (EIA) techniques to measure the production of interferon- $\gamma$  by the T cells in whole blood in response to ESAT-6, CFP-10 and TB7.7 and the T-SPOT.TB test (Oxford Immunotec Ltd, UK) that uses the enzyme-linked immunospot (ELISPOT) technique to determine the T cells that produce interferon- $\gamma$  in response to the *M. tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 [12].

The usefulness of the tests in identifying latent infection by *M. tuberculosis* has been established [16, 17]; however, there exists little information in some populations such as immunocompromised patients and drug users.

The objective of this study is to analyse TB infection rates in patients at high risk of infection using two interferon- $\gamma$  techniques based on TB-specific antigens.

## MATERIAL AND METHODS

### Study population

Patients admitted to a detoxification unit in a tertiary hospital between February 2006 and May 2007 were included in the study. The patients came from different outpatient centres for the treatment of alcohol and drug abuse in metropolitan Barcelona. All subjects gave their consent for participation in the study.

### Methods

Sociodemographic characteristics, as well as information on the history of alcohol and drug abuse were collected from all patients. For medical history patients were asked about previous TB disease or TB infection. Upon admission blood samples were taken for HIV serology (EIA and Western blot), RNA-HIV, CD4 lymphocytes and interferon- $\gamma$  tests.

TST was carried out by means of intradermal administration of 2 U of PPD-RT23 in the forearm, except where the subject had a history of culture-proven previous TB disease or previous positive TST; the reading of TST was performed 48 h later and was considered positive if the induration was  $\geq 5$  mm in HIV-positive subjects and  $\geq 10$  mm in HIV-negative subjects. During admission active TB was ruled out in all cases by means of a chest X-ray and three sputum samples which were analysed using the Ziehl-Neelsen stain and Lowenstein-Jensen culture. If subjects presented with fever and/or constitutional symptoms, extrapulmonary localization of TB was also excluded.

The participants were assessed for TB infection with two interferon- $\gamma$  techniques based on *M. tuberculosis*-specific antigens (EIA): QuantiFERON-TB Gold In-Tube (Cellestis Ltd) and ELISPOT (T-SPOT.TB) (Oxford Immunotec Ltd).

### QuantiFERON-TB Gold In-Tube

Three millilitres of blood were distributed in three test tubes with anticoagulant, one of which contained ESAT-6-, CFP-10- and TB7.7-specific antigens, another with saline solution (negative control) and the third with phytohaemagglutinin (positive control). These were left to incubate at 37 °C overnight. After incubation the plasma was separated by centrifugation and kept frozen (-20 °C) until required.

The production of interferon- $\gamma$ , expressed in IU/ml, was determined by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) and analysis software from QuantiFERON was used to obtain the results. The value obtained was deduced in the negative control from the values obtained in the test tubes stimulated with mitogen and with the specific TB antigens. Values  $>0.35$  IU/ml were considered positive in the sample stimulated with TB antigens. The result of the test was considered indeterminate if the production of interferon- $\gamma$  after stimulation with phytohaemagglutinin was  $<0.5$  IU/ml and the sample stimulated with TB antigen was  $<0.35$  IU/ml.

**T-SPOT.TB**

The mononuclear cells were separated by density gradient centrifugation from a sample of 8 ml peripheral venous blood, and after cell washing and counting were distributed in wells with ESAT-6- and CFP-10-specific antigens as well as phytohaemagglutinin as positive control and cells only as negative control ( $2.5 \times 10^5$  cells/well) on a plate covered with anti-interferon- $\gamma$  antibodies which were left to incubate overnight. After washing the plate a conjugate was added against the antibodies used, an enzyme substrate was also added.

The number of spots was determined using an automatic reader (AID ELISPOT, AIDSystem, Germany) as well as with visual assistance. The result was considered positive if the number of spots in any well with antigen was  $\geq 6$  after subtracting the number of spots from the negative control. Negative results with ESAT-6 and CFP-10 antigens and phytohaemagglutinin were considered indeterminate.

**Statistical analysis**

The descriptive statistics were expressed as mean  $\pm$  s.d. for the quantitative variables and absolute frequencies and percentages for the qualitative variables. The comparisons were made by means of  $\chi^2$  test and Student's *t* test. Kappa ( $\kappa$ ) statistics were used to evaluate the agreement between the diagnostic tests. Values from  $P < 0.05$  were considered statistically significant. The data analyses were performed with SPSS software, version 11.5 (SPSS Inc., USA).

**RESULTS**

In total, 139 patients were admitted to detoxification between February 2006 and May 2007; the results of the interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs) were not valid in four cases. The mean ( $\pm$  s.d.) age of the 135 patients analysed was  $39.8 \pm 8.0$  years (83.7% males). The main drug abused was alcohol for 59 patients (45%), cocaine for 46 (35.1%) and opiates for 26 (19.9%). Sixty-one patients (45.2%) were current injecting drug users (IDUs); 42 patients (31.1%) tested positive for HIV infection upon admission; the characteristics of the patients with and without HIV infection are shown in Table 1. In HIV-positive patients the RNA-HIV was  $\geq 400$  cp/ml in 38.1% of cases; 18 patients (42.9%) were undergoing antiretroviral treatment.

In terms of history of TB, 13 patients (9.6%) had TB disease before admission and 20 (14.8%) had

Table 1. Characteristics of the study population according to HIV serostatus

	HIV(-) n/N (%)	HIV(+) n/N (%)
Male	80/93 (86.0)	33/42 (78.6)
Age (mean $\pm$ s.d.)	40.3 $\pm$ 8.9	38.9 $\pm$ 5.6
Current or past IDU	23/93 (24.7)	38/42 (90.5)
Duration of drug use (months) (mean $\pm$ s.d.)	157.5 $\pm$ 111.2	161.4 $\pm$ 107.3
Previous imprisonment	14/73 (19.2)	16/25 (64.0)
Hepatitis C virus infection	28/89 (31.5)	39/40 (97.5)
CD4 cell count (mean $\pm$ s.d.) (n=125)	1144 $\pm$ 465.8	536.5 $\pm$ 347.9
Haemoglobin (g/dl) (mean $\pm$ s.d.) (n=111)	14.7 $\pm$ 1.6	13.9 $\pm$ 1.5
Body mass index (mean $\pm$ s.d.) (n=101)	25 $\pm$ 4.7	22.5 $\pm$ 3.1
History of TST(+)	10/93 (10.8)	10/42 (23.8)
History of TB	6/93 (6.5)	7/42 (16.7)

IDU; Injecting drug user; TST, tuberculin skin test.

history of positive TST before admission. TST was performed on 100 patients and was positive in 29 patients globally (29%). Chest X-rays were performed for 113 patients and were normal in 96 (85%); eight patients (7.1%) presented with residual lesions and nine (7.9%) with findings attributable to chronic obstructive pulmonary disease.

Fifty-seven (42.2%) patients tested positive in at least one of the interferon- $\gamma$  tests. With EIA, 46 patients (34.1%) tested positive, two were indeterminate (1.5%), and one was positive with ELISPOT and the other negative. ELISPOT was positive in 46 patients (34.1%) and indeterminate in one case, which was positive with EIA. The agreement between EIA and ELISPOT was 83% [ $\kappa = 0.63$ , 95% confidence interval (CI) 0.50–0.76].

Prevalences of interferon- $\gamma$  tests and TST in HIV-negative patients and HIV-positive patients with CD4  $\geq 350$  cells and  $< 350$  cells are shown in Table 2; there were no statistically significant associations between HIV serostatus and *in vitro* or *in vivo* tests.

Of the 100 patients given the TST test upon admission, the agreement between TST and EIA was 85% ( $\kappa = 0.62$ , 95% CI 0.45–0.80) and was 83% between TST and ELISPOT ( $\kappa = 0.57$ , 95% CI 0.39–0.75). Figure 1 shows the frequency distribution of the results from the two *in vitro* tests according to TST. Of the 29 patients who tested positive with TST, 20.7% (six cases) had negative results with IGRA. Of the 71 patients who tested negative with TST, 15.6%

Table 2. Prevalence of in vitro and in vivo tests for the diagnosis of latent tuberculosis according to HIV infection and CD4 cell count

	HIV(-) n/N (%)	HIV(+) CD4 $\geq$ 350 n/N (%)	HIV(+) CD4 < 350 n/N (%)
EIA(+)	33/93 (35.5)	11/28 (39.3)	1/10 (10.0)
ELISPOT(+)	35/93 (37.6)	8/28 (28.6)	2/10 (20.0)
EIA(+) or ELISPOT(+)	41/93 (44.1)	13/28 (46.4)	2/10 (20.0)
TST(+)*	27/77 (35.1)	2/15 (13.3)	0/5 (0.0)
EIA(+) or TST(+)	31/77 (40.3)	4/15 (26.7)	0/5 (0.0)
ELISPOT(+) or TST(+)	32/77 (41.6)	5/15 (33.3)	0/5 (0.0)

EIA, Enzyme immunoassay; ELISPOT, enzyme-linked immunospot technique; TST, tuberculin skin test.

\*  $\geq$  5 mm in HIV(+) patients;  $\geq$  10 mm in HIV(-) patients.

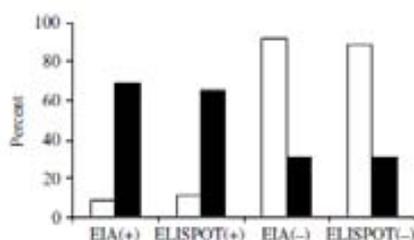


Fig. 1. Agreement of two interferon- $\gamma$  release assays with tuberculin skin test (TST) at admission.  $\square$ , TST(-);  $\blacksquare$ , TST(+). EIA, Enzyme immunoassay; ELISPOT, enzyme-linked immunospot technique.

(11) tested positive with IGRA, four of which were HIV positive.

Table 3 shows the results of the interferon- $\gamma$  tests in those patients with a history of TB disease. With EIA, positive results were obtained in 6/13 patients (46.1%) and six cases (46.1%) were also positive with ELISPOT with an agreement of 85%. Of those whose IGRA tests were positive, the time between TB disease and the interferon- $\gamma$  test was 8.8 years for EIA and 9.8 years for ELISPOT compared to 14.7 years and 13.8 years for those whose EIA and ELISPOT interferon- $\gamma$  results were negative.

In the univariate analysis, age, sex, HIV infection, hepatitis C virus infection, previous imprisonment, being an IDU and the main type of drug were not associated with positive results with IGRA testing.

## DISCUSSION

The results from this cross-sectional study show an elevated prevalence of latent TB in current alcohol

Table 3. Characteristics of patients with previous tuberculosis disease and results of IGRA tests

Sex	Age (yr)	HIV	CD4 cells	Years between TB disease and an IGRA test	Years between TB disease and an IGRA test	
					EIA	ELISPOT
F	43	-	796	8	-	-
F	55	-	716	30	-	-
M	41	-	668	9	+	-
M	43	-	1061	13	+	+
M	41	-	974	8	+	+
M	45	-	1129	9	+	+
F	38	+	185	13	-	-
M	43	+	667	15	-	-
M	43	+	602	11	-	-
M	43	+	694	11	-	-
F	43	+	217	15	-	+
M	43	+	1014	10	+	+
M	42	+	150	4	+	+

IGRA, Interferon- $\gamma$  release assay; EIA, enzyme immunoassay; ELISPOT, enzyme-linked immunospot technique.

and drug abusers independently of the *in vitro* method used. This fact is unsurprising since the level of TB rates in Spain have been high until recent years. In drug users, studies developed with the first generation of interferon- $\gamma$  techniques that used stimulation with PPD found more than double the positive results in the *in vitro* test than in the skin test [13, 18]. Another study in patients receiving methadone showed a 17% prevalence of first-generation interferon- $\gamma$  test [19]. Only one study in drug addicts has used new interferon- $\gamma$  assays with antigens specific for TB [20]. To our knowledge this is the first study using IGRA testing in alcohol and drug abusers from Spain. The results described in a setting characterized by high

prevalence of drug abuse and TB infection will allow better estimation of the burden of latent infection when using the new *in vitro* techniques. The observed agreement between the two *in vitro* techniques is good ( $\kappa=0.63$ ) and coincides with that which has been observed in other populations [21].

The interferon- $\gamma$  techniques that used TB-specific antigens have shown an elevated specificity (98% with EIA and 92% with ELISPOT) [14, 22] in low-risk populations; in terms of sensitivity, the results are controversial: while some studies find better sensitivity than in patients with TB disease [21–23], in others, the sensitivity of EIA is less than that of TST for the diagnosis of TB [24]. In immunocompromised subjects, ELISPOT has been associated with higher sensitivity than TST [14, 16, 22, 25].

In the present study the agreement between TST and EIA and the agreement between TST and ELISPOT was 85% ( $\kappa=0.62$ ) and 83% ( $\kappa=0.57$ ), respectively. The discordance between IGRA and TST in the cases where TST was positive and IGRA negative could be ascribed to previous BCG vaccination, environmental mycobacteria, or an increased sensitivity of TST with respect to IGRAs. The cases where TST was negative and IGRA positive suggest higher sensitivity with new *in vitro* tests. However, the absence of a reference test for latent TB makes the evaluation of the sensitivity and specificity difficult to determine with IGRA.

The frequency of an IGRA test with indeterminate results is lower than observed in previous studies [21, 26]. It is well known that indeterminate results are associated with immunodepression [16, 27] and the association between the number of CD4 cells and indeterminate results [26]. The mean of CD4 cells in HIV-positive patients in this study was  $>500$  cells/ $\mu$ l and only two of the 42 HIV-positive patients presented with CD4 counts  $<100$  cells/ $\mu$ l, which would explain the low (with EIA) or null (with ELISPOT) number of indeterminate results. CD4 cell counts  $>500$  cells/ $\mu$ l in HIV-positive patients might also explain the fact that no significant differences were observed for EIA and ELISPOT according to HIV serostatus at admission.

The results of the interferon- $\gamma$  tests were positive in  $>50\%$  of patients previously diagnosed and treated for TB disease. The same number of positive IGRA results (6/13) was obtained with the two tests in the subgroup that had TB disease before admission and the agreement between them was good. The duration of a positive IGRA test after TB (an average of 9 years

in EIA-positive cases and 10 years in ELISPOT-positive cases), is even longer than that described in other studies [26]. In this sense, it is not well defined when interferon- $\gamma$  tests become negative after treatment for TB; our results indicate that the IGRA test can remain positive for years after the illness which could limit its usefulness in differentiating current or past infection and should be an indication to perform additional tests for active TB.

We found no associations between a positive IGRA test and HIV infection, age, sex, substance of abuse, intravenous drug use or antecedent of imprisonment. Other studies in wider populations are necessary to assess the risk factors for TB infection when using new *in vitro* tests.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This work has been partially supported by grants from Ministry of Science and Innovation, Spain (FIS 07/0342, RTICS RD06/001/0021 and RD06/006/1014) and Fundació La Marató de TV3 (grant 02/1330).

#### DECLARATION OF INTEREST

None.

#### REFERENCES

1. Euro TB and the national coordinators for tuberculosis in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2005. Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, France, March 2007 (<http://www.eurotb.org>). Accessed 14 January 2008.
2. Díez M, *et al.* Tuberculosis in Spain: epidemiological pattern and clinical practice. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2002; 6: 295–300.
3. Caminero J, *et al.* Evaluation of tuberculosis trends in Spain, 1991–1999. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003; 7: 236–242.
4. Friedman L, *et al.* Tuberculosis, AIDS and death among substance abusers on welfare in New York City. *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 828–833.
5. Altet-Gomez MN, *et al.* Clinical and epidemiological aspects of smoking and tuberculosis: a study of 13 083 cases. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005; 4: 430–436.
6. Moreno S, *et al.* Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119: 194–198.
7. National Register of AIDS cases. Carlos III Health Institute, National Epidemiology Center, Secretariat of

- the National Plan of AIDS. HIV/AIDS epidemiological surveillance in Spain. Updated to December 2006. Semester Report no. 2, 2006.
8. Muga R, *et al.* Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS* 2007; **21**: 2521–2527.
  9. Selwyn PA, *et al.* A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *New England Journal of Medicine* 1989; **320**: 545–550.
  10. Horsburgh C. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *New England Journal of Medicine* 2004; **350**: 2060–2067.
  11. Duncan LE, *et al.* Tuberculin sensitivity and HIV-1 status of patients attending a sexually transmitted diseases clinic in Lusaka, Zambia: a cross-sectional study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; **89**: 37–40.
  12. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; **174**: 736–742.
  13. Converse PJ, *et al.* Comparison of a tuberculin Interferon-gamma assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of human immunodeficiency virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 1997; **176**: 144–150.
  14. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infectious Diseases* 2004; **4**: 761–776.
  15. Arend SM, *et al.* Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. *Journal of Infectious Diseases* 2002; **186**: 1797–1807.
  16. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals of Internal Medicine* 2007; **146**: 340–354.
  17. Lalvani A, *et al.* Enumeration of T cells specific for RDI-encoded antigens suggest a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *Journal of Infectious Diseases* 2001; **183**: 469–477.
  18. Kimura M, *et al.* Comparison between a whole blood interferon- $\gamma$  release assay and tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection among patients at risk for tuberculosis exposure. *Journal of Infectious Diseases* 1999; **179**: 1297–1300.
  19. Dewan PK, *et al.* Feasibility, acceptability, and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferon-gamma assay. *BMC Infectious Diseases* 2006; **6**: 47.
  20. Grimes CZ, *et al.* Tuberculosis infection in drug users: interferon-gamma release assay performance. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2007; **11**: 1183–1189.
  21. Ferrara G, *et al.* Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; **367**: 1328–1334.
  22. Liebeschutz S, *et al.* Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; **364**: 2196–2203.
  23. Taggart EW, *et al.* Evaluation of an *In Vitro* assay for Interferon gamma production in response to the *Mycobacterium tuberculosis*-synthesized peptide antigens ESAT-6 and CFP-10 and the PPD skin test. *American Journal of Clinical Pathology* 2006; **125**: 467–473.
  24. Tsiouris SJ, *et al.* Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; **44**: 2844–2850.
  25. Chapman AL, *et al.* Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002; **16**: 2285–2293.
  26. Brock I, *et al.* Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific Interferon Gamma test. *Respiratory Research* 2006; **7**: 56.
  27. Rangaka MX, *et al.* Effect of HIV-infection on T-cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007; **175**: 514–520.

**HEPATITIS B VIRUS SERUM PROFILES IN INJECTION  
DRUG USERS AND RATES OF IMMUNIZATION OVER  
TIME IN BARCELONA: 1987-2006**

**Rivas I, Martinez E, Sanvisens A, Bolao F, Tor F, Torrens M,  
Pujol R, Fuster D, Rey-Joly C, Muñoz A, Muga R**

**Drug Alcohol Depend 2010;110(3):234-239**

**PMID:20456873**



Contents lists available at ScienceDirect

## Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/drugalcdep](http://www.elsevier.com/locate/drugalcdep)

## Hepatitis B virus serum profiles in injection drug users and rates of immunization over time in Barcelona: 1987–2006

Inmaculada Rivas<sup>a,b</sup>, Elisenda Martínez<sup>b</sup>, Arantza Sanvisens<sup>b</sup>, Ferran Bolao<sup>c</sup>, Jordi Tor<sup>b</sup>, Marta Torrens<sup>d</sup>, Ramon Pujol<sup>c</sup>, Daniel Fuster<sup>b</sup>, Celestino Rey-Joly<sup>b</sup>, Álvaro Muñoz<sup>e</sup>, Roberto Muga<sup>b,\*</sup><sup>a</sup> Municipal Centre for Substance Abuse Treatment (Centro Delta), Badalona, Spain<sup>b</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma Barcelona, Badalona, Spain<sup>c</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain<sup>d</sup> Department of Psychiatry, Drug Addiction Unit, Hospital del Mar, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spain<sup>e</sup> Department of Epidemiology, Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 9 December 2009

Received in revised form 17 February 2010

Accepted 3 March 2010

Available online 24 April 2010

## Keywords:

Injection drug users

Vaccine

Hepatitis B

## ABSTRACT

Injection drug users are at increased risk for hepatitis B. Surveillance of the unexposed to infection and of the vaccinated is necessary to understand the impact of interventions. We aimed to analyze HBV serum profiles and rates of HBV vaccination over 20 years.

**Methods:** Cross-sectional study in IDUs admitted to detoxification between 1987 and 2006 in two hospitals in Barcelona, Spain. Clinical data and serum samples for HBV, HCV and HIV infections were collected. HBV serostatus was assessed with HBsAg, Anti-HBs and Anti-HBc.

**Results:** A total of 1223 IDUs were eligible; 80.3% were men; median age at admission was 28 years. Prevalence of HCV infection and HIV infection was 84.2% and 44.3%, respectively. There was a significant ( $p < 0.001$ ) increase of the rates of HBV vaccine-induced immunity from 3.7% in period 1987–1991 to 19.9% in period 2002–2006 and, a significant ( $p < 0.001$ ) decline of those with HBsAg from 9.3% in 1987–1991 to <2% after 1997. The rates of absence of HBV markers and of natural immunity remained stable from 1992 onwards. In multivariate logistic regression model, HBV vaccination was significantly ( $p < 0.001$ ) less frequent in older individuals (OR = 0.61 [95% CI: 0.50–0.74] for a 5-year increase in age) and in HIV infected patients ( $p = 0.014$ ) (OR = 0.51 [95% CI: 0.30–0.87]).

**Conclusions:** In the 20-year period from 1987 to 2006, HBV vaccine-induced immunity in IDUs has shown an upward trend, although overall prevalence remained low. More effective interventions are needed to reduce high rates of HBV infection in this population.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Almost 400 million people are chronically infected by hepatitis B virus (HBV) and at an increased risk of liver cirrhosis and hepatocarcinoma (Lee, 1997; Ganem and Prince, 2004; Dienstag, 2008). Two major risk factors for HBV infection include injection drug use (IDU) and unprotected sex (Goldstein et al., 2002; Alter, 2003; Kuo et al., 2004b; Mast et al., 2006). IDUs are at risk for HBV through the sharing of needles or through the sexual contact with an infected person.

Studies in drug users from United States have shown that 70% of them have markers of HBV infection within 5 years of initiating drug use (Garfein et al., 1996) and that 38–89% of IDUs have markers of HBV infection (Levine et al., 1995). In 2004, 16% of acute viral

hepatitis cases reported to the Center for Disease Control (CDC) had recent use of injected drugs as a risk factor (Centers for Disease Control and Prevention, 2006).

Hepatitis B vaccination has been recommended for drug users since 1982, shortly after than the efficacy of primary prevention of hepatitis B was known (Bonanni et al., 2003; Mast et al., 2006). At that time, vaccination was restricted to individuals at risk of infection, including drug users (Vallejo et al., 2008). The hepatitis B vaccines that have been used from the late eighties have been shown to be effective, safe and cheaper (Salleras et al., 2003). Hepatitis B vaccination is now recommended for all infants, older children and adolescents and adults at risk of infection (Mast et al., 2006).

In Spain, the first selective hepatitis B vaccination program began in 1984 (Salleras et al., 2003) but the strategy had a limited impact in reducing the incidence of infection (de la Torre and Esteban, 1995). In 1991, the World Health Organization (WHO) recommended universal vaccination for infants (Vallejo et al., 2008)

\* Corresponding author.

E-mail address: [rmuga.germanstrias@gencat.cat](mailto:rmuga.germanstrias@gencat.cat) (R. Muga).

**Table 1**  
Serum profiles of HBV infection and prevalence of HBV patterns in 1223 injection drug users, Barcelona, Spain 1987–2006.

		HBV seromarker HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	1987–2006 n = 1223 <sup>a</sup> n (%)
I	Absence of HBV markers	–	–	–	318 (26.0%)
II	Anti-HBc alone	–	–	+	373 (30.5%)
III	Chronic infection	+	–	+	56 (4.6%)
IV	Immune due to natural infection	–	+	+	350 (28.6%)
V	HBV vaccine-induced immunity	–	+	–	117 (9.6%)

<sup>a</sup> n = 9 with serological patterns consistent with acute HBV infection.

and a systematic vaccination program in preadolescents began in Catalonia, Spain, the same year. Between 1992 and 1996, universal vaccination programs in adolescents were established across the country without discontinuing the selective vaccination of the risk groups (de la Torre and Esteban, 1995).

In addition, due to the high incidence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in IDUs, harm reduction interventions were adopted in France and Spain aimed at reducing the spread of blood-borne diseases (de la Fuente et al., 2003, 2006; Ramirez-Jonville, 2006). Among the public health interventions that were intensified it was HBV vaccination in centers for substance abuse treatment and prisons (Vallejo et al., 2008).

Despite the efficacy of hepatitis B vaccine, numerous studies have shown that the strategies for vaccinating drug users had limited impact (Baral et al., 2007; Campbell et al., 2007; Tseng et al., 2007; Amesty et al., 2008; Vallejo et al., 2008) and this observation remains fairly unchanged: 4.6% of IDU were vaccinated against hepatitis B in San Francisco in period 1998–2000 (Tseng et al., 2007) and 4% in studies conducted in Spain (Delgado-Iribarren et al., 2000; Rodriguez et al., 2003). Low rates of vaccination against hepatitis B include young drug users (<30 years old) that could have benefited from systematic vaccination in childhood (Kuo et al., 2004b; Kottiri et al., 2005; Tseng et al., 2007; Lum et al., 2008; Vallejo et al., 2008). However, incidence of hepatitis B in the U.S. and other countries has decreased consistently in recent years in young adults (Mast et al., 2006; Burt et al., 2007; Wasley et al., 2007). Studies in England and Wales have shown a decrease in the incidence of the disease at the beginning of the nineties, followed by an increase in the rate of infection by HBV in new injectors recruited between 1999 and 2004, underlining the importance of hepatitis B vaccination (Judd et al., 2007).

The aim of this study is to analyze the patterns of HBV infection over time, rates of HBV vaccine-induced immunity and factors associated with being vaccinated against HBV in IDUs from Barcelona, Spain.

## 2. Study population and methods

### 2.1. Design and study population

The study population comprised IDUs admitted to substance abuse treatment (detoxification) between January 1987 and December 2006 in two hospitals in Barcelona (Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat and Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona). Subjects were referred from primary care centers located in the surrounding areas. The admission criteria for inpatient treatment were based on the severity of addiction and had not been modified over the years. Both health care facilities are based in tertiary hospitals located north and south of Barcelona, and serve 350,000 and 400,000 inhabitants, respectively.

The socio-demographic, drug use and clinical characteristics were ascertained by physicians through standard questionnaires and physical exam at admission. Other characteristics of the admission to the treatment units have been previously reported (Muga et al., 2000). Blood samples were obtained for analyzing serum profiles of hepatitis B, hepatitis C and HIV infection; for the purposes of this study, only those patients with three HBV infection markers of interest (HBsAg, Anti-HBs and Anti-HBc) were eligible. Blood samples were tested for the detection of hepatitis B surface antigen (Auszyme Monoclonal enzyme immunoassay (EIA), or AxSYM™ microparticle enzyme immunoassay (MEIA), Abbott Laboratories, North Chicago, IL), Anti-HBs (Ausab™ (EIA) or AxSYM™ (MEIA), Abbott Laboratories, North Chicago,

IL) and Anti-HBc (Cozyme™ (EIA) or AxSYM™ (MEIA), Abbott Laboratories, North Chicago, IL).

The blood samples were also tested by EIA for antibodies to HIV infection (Genetic Systems™, Bio-Rad Laboratories, Seattle, WA or Abbot HIVAB™, Abbot Laboratories, North Chicago, IL) and confirmed by Western Blot. Infection with HCV determined by EIA was implemented in 1992 in the Hospital Universitari de Bellvitge (Abbot HCV™, Abbott Laboratories, North Chicago, IL) and in 1995 in the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Ortho HCV™, Ortho Diagnostics, Raritan, NJ). All the participants gave their consent for the determination of HIV and the hepatitis viruses. Patients susceptible to HBV infection or from whom a serum sample could not be obtained during admission were advised to complete the hepatitis B vaccination series.

### 2.2. Statistical analysis

For the purposes of this study subjects who were admitted more than once between February 1987 and December 2006 were only analyzed using the data collected on the first admission.

The profiles of HBV infection were categorized as: absence of HBV markers (i.e., susceptible), Anti-HBc alone, HBsAg positive (including acute and chronic infection), immune due to natural infection and HBV vaccine-induced immunity. To assess trends of HBV infection, the full period from 1987 to 2006 was divided in four periods of five years each (i.e., 1987–1991, 1992–1996, 1997–2001 and 2002–2006). Logistic regression methods were used to determine the statistical significance of the trends of each one of the five categories of HBV status. For the outcome of interest (i.e., HBV vaccine-induced immunity), multivariate logistic regression models were used to determine the joint effects of period (as three indicator variables for the four periods), age and HIV infection status.

p-values less than 5% were considered statistically significant. The data analyses were performed with SPSS 11.5 (SPSS, Chicago, IL, USA).

## 3. Results

A total of 3217 patients were admitted between 1987 and 2006; among them 2499 (77.7%) were current IDUs at admission. The study population was established as the 1223 IDUs with three serological tests for markers of HBV infection (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc) of interest. Most of them (80.3%) were men; median age at admission was 28 years IQR [24, 32], main drugs of abuse were opiates in 1031 patients (84.4%), cocaine in 136 (11.1%) and alcohol in 55 (4.5%); median duration of IDU was 7 years IQR [4, 12] and 42.6% had antecedent of imprisonment. Regarding the year of admission, 322 patients (26.3%) were admitted between 1987 and 1991, 437 (35.7%) between 1992 and 1996, 298 (24.4%) between 1997 and 2001 and 166 (13.6%) during the last period (2002–2006). Prevalence of HCV infection and HIV infection was 84.2% and 44.3% respectively.

Patients with less than three HBV serum markers showed similar characteristics to those analyzed with respect to age at admission (28 years), ratio of men/women (81.2%/18.8%), duration of drug addiction (8 years) and antecedent of imprisonment (41.6%).

Table 1 shows the five possible combinations of the three tests for markers of HBV infection from those without HBV markers (26%) to the group of interest, that is, individuals who tested positive to Anti-HBs only which identifies those achieving HBV vaccine-induced immunity (9.6%). Serological patterns consistent with acute HBV infection were present in nine (0.7%) individuals, eight tested positive to HbsAg only and one tested positive to three markers. Hereafter we combined the patients who tested positive

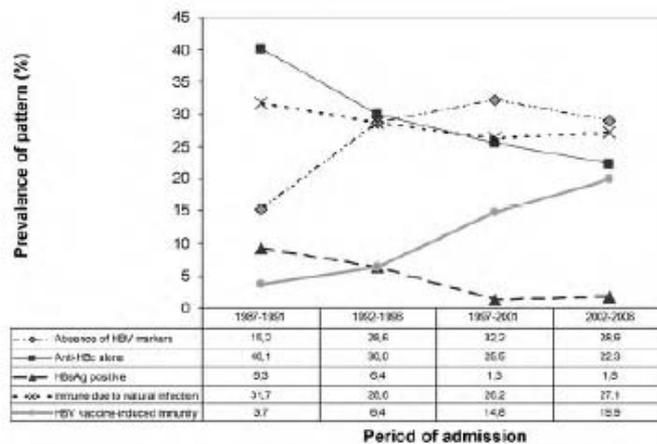


Fig. 1. Prevalence of serum profiles of HBV infection by periods of admission in 1223 injection drug users. Barcelona, Spain 1987–2006.

to HBsAg and we refer to it simply as HBsAg positive (65/1223 or 5.3%).

Fig. 1 depicts the rates of absence of HBV markers, Anti-HBc alone, HBsAg positive, immune due to natural infection and HBV vaccine-induced immunity over the four periods of five years each, from 1987 to 2006. Over the 20 years of observation there was a significant ( $p < 0.001$ ) increase of the rates of HBV vaccine-induced immunity from 3.7% in 1987–1991 to 19.9% in 2002–2006. Concurrently, there was a significant ( $p < 0.001$ ) decline of HBsAg positivity from 9.3% in 1987–1991 to less than 2% after 1997. Furthermore, the percentage of patients with any marker of HBV infection declined from 81.1% in 1987–1991 to 51.2% in 2002–2006. The primary changes between the first two periods were a substantial increase (from 15.2 to 28.6%) of individuals without HBV markers coupled with a decrease (from 40.1 to 30.0%) of individuals who tested positive for Anti-HBc alone. From the second to the third period we observed a substantial increase in the rate of HBV vaccine-induced immunity coupled with decreases in positivity to Anti-HBc and HBsAg; while in the last two periods the rates of those with HBV vaccine-induced immunity continued to increase with concurrent decreases in the rates of Anti-HBc and absence of all HBV markers individuals.

The majority of patients born after 1979 showed an HBV vaccine-induced immunity rate of 80% (12/15) in comparison to 8.7% (105/1,208) observed in those born before 1979.

In contrast to these beneficial trends, each of the rates of absence of all HBV markers (i.e., susceptible), and rates of immunity due to natural HBV infection remained fairly stable and high (>27%) from 1992 to 2006.

Table 2 shows the odds ratio (OR) for IDUs with HBV vaccine-induced immunity from univariate and multivariate logistic regression models. Younger age at admission, duration of IDU, being uninfected with HIV and HCV and initiation of IDU after 1995 were significantly associated with higher rates of HBV vaccine-induced immunity in univariate analysis. In addition to period of admission, we included in multivariate analysis the variables which were significant in the univariate model. Results of logistic regression model show a very strong trend of HBV vaccine-induced immunity with period at admission (OR=1.54, 4.71 and 11.74 for periods 1992–1996, 1997–2001 and 2002–2006 relative to 1987–1991, respectively). In addition, HBV vaccine-induced immunity was significantly ( $p < 0.001$ ) less frequent in older individuals

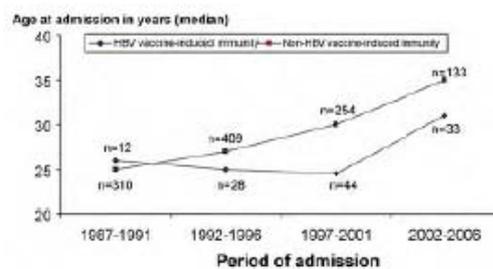


Fig. 2. Frequencies of HBV vaccine-induced immunity and non-HBV vaccine-induced immunity according to age and period of admission in 1223 injection drug users. Barcelona, Spain 1987–2006.

(OR=0.61 for a 5-year increase in age) and in individuals infected with HIV ( $p = 0.014$ )(OR=0.51). The higher magnitude of the OR for the 2002–2006 period in the multivariate analysis was due to the fact that the 33 individuals who in that period showed HBV vaccine-induced immunity had a median age of 31 years compared to 26, 25 and 24 years of age for the 12, 28 and 44 individuals who developed HBV vaccine-induced immunity in the 1987–1991, 1992–1996 and 1997–2001 periods, respectively (Fig. 2).

The upward trend of HBV vaccine-induced immunity shown in Table 2 was confirmed when we restricted our study population to those not immune due to natural infection. Specifically, the OR for HBV vaccine-induced immunity in periods 1992–1996, 1997–2001 and 2002–2006 relative to 1987–1991 were 1.66, 4.39 and 6.59, respectively.

#### 4. Discussion

Hepatitis B vaccine has been recommended for injection drug users since 1982, but vaccination coverage in this population presents substantial challenges including the lack of regular source of medical care. Few studies in injection drug users have analyzed hepatitis B patterns over time using three major serological tests as well as their relationship with HIV infection and hepatitis C infection. In this sense, we observe a significant and increasing proportion of IDUs with immunity to HBV due to vaccination (3.7% in

**Table 2**  
Univariate and multivariate logistic regression model for HBV vaccine-induced immunity in 1223 injection drug users, Barcelona, Spain 1987–2006.

	Univariate OR	95% CI	Multivariate OR	95% CI
Gender				
Male	1		–	–
Female	0.88	0.54–1.45	–	–
Age at admission (5 years)	0.85	0.72–1.00	0.61	0.50–0.74
Period of admission				
1987–1991	1		1	
1992–1996	1.77	0.89–3.53	1.54	0.20–12.03
1997–2001	4.48	2.31–8.65	4.71	0.61–36.69
2002–2006	6.41	3.21–12.80	11.74	1.45–95.34
Duration of IDU at admission (n = 1213)				
≤5 years	1		–	–
5–10 yrs	0.37	0.22–0.62	–	–
>10 years	0.69	0.45–1.07	–	–
Antecedent of imprisonment (n = 1198)				
No	1		–	–
Yes	1.29	0.88–1.90	–	–
Year of IDU initiation (n = 1213)				
≤1995	1		–	–
>1995	5.03	3.13–8.09	–	–
HIV (n = 1220)				
Negative	1		1	
Positive	0.33	0.21–0.51	0.51	0.30–0.87
HCV (n = 907)				
Negative	1		–	–
Positive	0.43	0.27–0.69	–	–

1987–1991 vs. 19.9% in 2002–2006) and such a trend remained when we excluded those individuals who achieved immunity due to natural infection. Indeed, the rates of immunity due to natural infection have remained fairly high and stable over time. These rates of naturally infected IDUs coupled with a high percent of susceptible to HBV infection (29% in the latest period 2002–2006) underscores the need to intensify efforts to vaccinate this population. The data presented here is comforting as significantly higher percentages of IDUs show HBV vaccine-induced immunity but the data also divulged the gap of close to 80% who remained unvaccinated in the latest period.

Hutchinson et al. (2004) described an increase in HBV vaccinated individuals in recent periods, 16% in 1993 compared to 52% in 2001–2002; however, HBV vaccination rates were based on self-report, not on serology. Validity of self-report in determining hepatitis B vaccine status is limited since the agreement with HBV serology is low (52%) (Kuo et al., 2004a); in a study with IDUs reporting that they were vaccinated, 31% were susceptible to the infection (de la Fuente et al., 2007).

A community-based study in IDUs from 3 cities of Spain described higher hepatitis B vaccination rate (24%) than the observed in this study, although with marked differences between cities (Vallejo et al., 2008). The study design, the recruitment of individuals at risk of infection and the HBV markers used may explain the different rates of HBV vaccination. In any case, the hepatitis B vaccination rates in IDUs from this study match those of other countries (Tseng et al., 2007) and highlight the need for universal hepatitis B vaccination at younger ages. It is interesting to note that, even with few patients in this study born after 1979, 80% of them had HBV vaccine-induced immunity, suggesting that young IDUs might have been vaccinated before starting injection of drugs and that universal vaccination programs may be more effective than those that have been applied as harm reduction interventions (Kuo et al., 2004b; Amesty et al., 2008; Vallejo et al., 2008).

In the U.S. and western Europe, universal hepatitis B vaccination in childhood has reduced hepatitis B infection substantially; since 1990, the incidence of acute hepatitis B has decreased by 79% and in 2005 affected 1.8/100,000 inhabitants (Namgyal, 2003; Wasley et al., 2007). This decrease has been consistent at all ages but was observed particularly among those younger than 15 years; however, in young adults, a considerable incidence of hepatitis B virus infection continues to be detected, hence the importance of reaching high vaccination coverage before beginning risk-taking behaviors (Kuo et al., 2004b; Wasley et al., 2007).

When determining the HBV vaccine-induced immunity rates among IDUs, the impact of other blood-borne infections such as HIV and hepatitis C must be considered. In this study, HIV infection was shown as a risk factor for lower prevalence of HBV vaccine-induced immunity (OR 0.51, 95% CI 0.30–0.87). However, having HCV infection did not result in a reduction on the odds of being vaccinated against hepatitis B. Prevention of hepatitis B is relevant in HIV infected patients, as they are at increased risk of chronic hepatitis B (Laurence, 2005); in this study, only 5% of HIV positive patients showed immunity due to HBV vaccination, compared to 13% of those without HIV infection. It has been reported that IDUs with chronic hepatitis C or HIV infection have lower levels of immunization against HBV and that the immunization against hepatitis B may not be detected by conventional serology (Wiedmann et al., 2000; Quaglio et al., 2002; Baral et al., 2007; Vallejo et al., 2008).

On the other hand, the lack of response to hepatitis B vaccine is significantly associated with high HIV viral load at the time of first HBV vaccine dose (Bailey et al., 2008). HIV-RNA was not available in HIV positive IDUs in this study, but the lower immunological response to HBV vaccine in HIV infected patients may explain the low prevalence of HBV vaccine-induced immunity in this group. In HIV positive patients, higher hepatitis B vaccine doses, prolongation of the vaccination schedule, or both, may be considered (Laurence, 2005; Brook, 2006).

Another finding in this study was the relatively larger decline in HBsAg prevalence during study period (9.3–1.8%) compared to those with any markers of HBV infection (81–51%). Thus, the HBsAg/any HBV markers proportion declined from around 1/8 in period 1987–1991 to 1/28 in period 2002–2006. The observed decline could be related to an increased number of IDUs with acute hepatitis B who were admitted to detoxification in the first period. Patients admitted between 1987 and 1991 were younger and had shorter duration of injection than in any other period analyzed (data not shown) thus suggesting that they were at the beginning of IDU and therefore at increased risk of infection (Garfein et al., 1996) in a period when harm reduction interventions were not available in Spain.

The low prevalence of HBV serum markers of infection in the last period is similar to rates reported in IDUs from San Francisco between 2000 and 2002 (Lum et al., 2008).

Neither gender nor history of imprisonment was associated with being vaccinated against hepatitis B in this study, as it has been previously reported by (Kuo et al., 2004b). However, studies from United Kingdom found that prisons are settings for increasing the rates of HBV vaccination (Hutchinson et al., 2004; Hope et al., 2007).

The findings in this cross-sectional study are subject to several limitations. First, as IDU patients were referred due to the severity of drug addiction, they may not represent the overall population of drug users; prevalence of HBV, HIV and HCV infections may differ if the drug injection pattern is sporadic or intermittent. Second, in this study we had no information on sexual behavior which is also involved in the acquisition of HBV infection. Third, the detection of Anti-HBs may wane after HBV vaccination and in those patients with immunosuppression thus reducing the proportion of individuals with HBV vaccine-induced immunity. Fourth, tests for markers of HBV infection in this study may have changed over the years and this may have an impact on observed sensitivity and specificity.

In conclusion, this serial cross-sectional study is the first in Spain aimed to describe patterns of hepatitis B virus infection in a clinical population of IDUs recruited into the study over a 20-year period stratified by time of recruitment. We have shown that immunity to HBV infection due to vaccination had a substantial upward trend from 1987 to 2006 and that the trend persisted even when we excluded the individuals achieving immunity due to natural infection. In spite of these beneficial trends yielding a rate of 20% vaccinated by 2002–2006, it is of concern that even in the recent period 2002–2006, rates of IDU without HBV markers (i.e., susceptible), Anti-HBc alone or that had achieved natural immunity were 22%, 29% and 27%, respectively, all higher than the rates of HBV vaccine-induced immunity.

#### Role of Funding source

This work was funded by grants from Ministry of Science and Innovation, Spain (grants RD06/001, RD06/006, PI05/1550 and PI07/0342), Fundació La Marató de TV3 (grant 02/1330) and Agency for Management of University and Research Grants-AGAUR (grant 2008 BE-2 00269).

#### Contributors

Inmaculada Rivas and Roberto Muga designed the study and wrote the first draft of the manuscript. Arantza Sanvisens managed the literature searches. Elisenda Martínez and Arantza Sanvisens undertook the statistical analysis in consultation with Alvaro Muñoz, Roberto Muga, Ferran Bolao and Marta Torrens recruited the study population. All the authors contributed to and have approved the final manuscript.

#### Conflict of interest

No conflict declared

#### References

- Alter, M.J., 2003. Epidemiology and prevention of hepatitis B. *Semin. Liver Dis.* 23, 39–46.
- Arnesy, S., Ompad, D.C., Galea, S., Fuller, C.M., Wu, Y., Koblin, B., Vlahov, D., 2008. Prevalence and correlates of previous hepatitis B vaccination and infection among young drug-users in New York city. *J. Community Health* 33, 139–148.
- Bailey, C.L., Smith, V., Sands, M., 2008. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. *Int. J. Infect. Dis.* 12, e77–e83.
- Baral, S., Sherman, S.G., Millson, P., Beyrer, C., 2007. Vaccine immunogenicity in injecting drug users: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 7, 667–674.
- Bonanni, P., Pesavento, G., Boccalini, S., Bechini, A., 2003. Perspectives of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. *J. Hepatol.* 39 (Suppl. (1)), S224–S229.
- Brook, G., 2006. Prevention of viral hepatitis in HIV co-infection. *J. Hepatol.* 44, S104–S107.
- Burt, R.D., Hagan, H., Garfein, R.S., Sabin, K., Weinbaum, C., Thiede, H., 2007. Trends in hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus prevalence, risk behaviors, and preventive measures among Seattle injection drug users aged 18–30 years, 1994–2004. *J. Urban Health* 84, 436–454.
- Campbell, J.V., Garfein, R.S., Thiede, H., Hagan, H., Ouellet, L.J., Golub, E.T., Hudson, S.M., Ompad, D.C., Weinbaum, C., DUIT Study Team, 2007. Convenience is the key to hepatitis A and B vaccination uptake among young adult injection drug users. *Drug Alcohol Depend.* 91 (Suppl. (1)), S64–S72.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2006. Hepatitis Surveillance Report. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta GA.
- de la Fuente, L., Bravo, M.J., Barrio, G., Parras, F., Suarez, M., Rodes, A., Noguera, I., 2003. Lessons from the history of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic among Spanish drug injectors. *Clin. Infect. Dis.* 37 (Suppl. (5)), S410–S415.
- de la Fuente, L., Brugal, M.T., Domingo-Salvany, A., Bravo, M.J., Neira-Leon, M., Barrio, G., 2006. More than thirty years of illicit drugs in Spain: a bitter story with some messages for the future. *Rev. Esp. Salud Pública* 80, 505–520.
- de la Fuente, L., Toro, C., Brugal, M.T., Vallejo, F., Soriano, V., Barrio, G., Ballesta, R., Bravo, M.J., Project Itinere Group, 2007. Poor validity of self-reported HBV vaccination among young heroin users in Spain supports the policy “don’t ask, draw a blood sample, vaccinate and try to schedule another visit”. *J. Clin. Virol.* 38, 87–90.
- de la Torre, J., Esteban, R., 1995. Implementing universal vaccination programmes: Spain. *Vaccine* 13 (Suppl. (1)), S72–S74.
- Delgado-Iribarren, A., Calvo, M., Perez, A., del Alamo, M., Cercenado, S., 2000. Intravenous drug users serologic control: what may be prevented? *Infect. Microbiol. Clin.* 18, 2–5.
- Dienstag, J.L., 2008. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.* 359, 1486–1500.
- Ganem, D., Prince, A.M., 2004. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N. Engl. J. Med.* 350, 1118–1129.
- Garfein, R.S., Vlahov, D., Galai, N., Doherty, M.C., Nelson, K.E., 1996. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am. J. Public Health* 86, 655–661.
- Goldstein, S.T., Alter, M.J., Williams, I.T., Moyer, L.A., Judson, F.N., Mottram, K., Fleener, M., Ryder, P.L., Margolis, H.S., 2002. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. *J. Infect. Dis.* 185, 713–719.
- Hope, V.D., Ncube, F., Hickman, M., Judd, A., Parry, J.V., 2007. Hepatitis B vaccine uptake among injecting drug users in England 1998 to 2004: is the prison vaccination programme driving recent improvements? *J. Viral Hepat.* 14, 653–660.
- Hutchinson, S.J., Wadd, S., Taylor, A., Bird, S.M., Mitchell, A., Morrison, D.S., Ahmed, S., Goldberg, D.J., 2004. Sudden rise in uptake of hepatitis B vaccination among injecting drug users associated with a universal vaccine programme in prisons. *Vaccine* 22, 210–214.
- Judd, A., Hickman, M., Hope, V.D., Sutton, A.J., Stimson, G.V., Ramsay, M.E., Gill, O.N., Parry, J.V., 2007. Twenty years of selective hepatitis B vaccination: is hepatitis B declining among injecting drug users in England and Wales? *J. Viral Hepat.* 14, 584–591.
- Kottiri, B.J., Friedman, S.R., Euler, G.L., Flom, P.L., Sandoval, M., Neaigus, A., Des Jarlais, D.C., Zenilman, J.M., 2005. A community-based study of hepatitis B infection and immunization among young adults in a high-drug-use neighbourhood in New York city. *J. Urban Health* 82, 479–487.
- Kuo, I., Mudrick, D.W., Strathdee, S.A., Thomas, D.L., Sherman, S.G., 2004a. Poor validity of self-reported hepatitis B virus infection and vaccination status among young drug users. *Clin. Infect. Dis.* 38, 587–590.
- Kuo, I., Sherman, S.G., Thomas, D.L., Strathdee, S.A., 2004b. Hepatitis B virus infection and vaccination among young injection and non-injection drug users: missed opportunities to prevent infection. *Drug Alcohol Depend.* 73, 69–78.
- Laurence, J.C., 2005. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am. J. Med.* 118 (Suppl. (10A)), 75S–83S.
- Lee, W.M., 1997. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.* 337, 1733–1745.

- Levine, O.S., Vlahov, D., Koehler, J., Cohn, S., Spronk, A.M., Nelson, K.E., 1995. Seroepidemiology of hepatitis B virus in a population of injecting drug users. Association with drug injection patterns. *Am. J. Epidemiol.* 142, 331–341.
- Lum, P.J., Hahn, J.A., Shafer, K.P., Evars, J.L., Davidson, P.J., Stein, E., Moss, A.R., 2008. Hepatitis B virus infection and immunization status in a new generation of injection drug users in San Francisco. *J. Viral Hepat.* 15, 229–236.
- Mast, E.E., Weinbaum, C.M., Fiore, A.E., Alter, M.J., Bell, B.P., Finelli, L., Rodewald, L.F., Douglas Jr., J.M., Janssen, R.S., Ward, J.W., Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2005. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part II: immunization of adults. *MMWR Recomm. Rep.* 55, 1–33, quiz CE1–4.
- Muga, R., Roca, J., Egea, J.M., Tor, J., Sirera, G., Rey-Joly, C., Munoz, A., 2000. Mortality of HIV-positive and HIV-negative heroin abusers as a function of duration of injecting drug use. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 23, 332–338.
- Namgyal, P., 2003. Impact of hepatitis B immunization, Europe and worldwide. *J. Hepatol.* 39 (Suppl. 1), S77–S82.
- Quaglio, G., Talamini, G., Lugoboni, F., Lechi, A., Venturini, L., Jarlais, D.C., Mezzelani, P., Gruppo Intersert di Collaborazione Scientifica, 2002. Compliance with hepatitis B vaccination in 1175 heroin users and risk factors associated with lack of vaccine response. *Addiction* 97, 985–992.
- Ramirez-Jorville, A., 2006. Drug addiction: harm reduction policies in France and Spain. *Presse Med.* 35, 1151–1161.
- Rodriguez, C., Castilla, J., del Romero, J., Lillo, A., Puig, M.E., Garcia, S., 2003. Prevalence of hepatitis B virus infection and needs of vaccination in high risk populations. *Med. Clin. (Barc)* 121, 697–699.
- Salleras, L., Bruguera, M., Taberner, J.L., Dominguez, A., Batalla, J., Buti, M., Plans, P., Navas, E., Costa, J., Vidal, J., Prats, R., Esteban, R., 2003. Effectiveness of the mass anti-hepatitis B program in preadolescents in Catalonia. *Med. Clin. (Barc)* 121 (Suppl. 1), 79–82.
- Tseng, F.C., O'Brien, T.R., Zhang, M., Kral, A.H., Ortiz-Conde, B.A., Lovvick, J., Busch, M.P., Edlin, B.R., 2007. Seroprevalence of hepatitis C virus and hepatitis B virus among San Francisco injection drug users, 1998 to 2000. *Hepatology* 46, 666–671.
- Vallejo, F., Toro, C., de la Fuente, L., Brugal, M.T., Barrio, G., Soriano, V., Ballesta, R., Bravo, M.J., Project Itinere Group, 2008. Hepatitis B vaccination: an unmet challenge in the era of harm reduction programs. *J. Subst. Abuse Treat.* 34, 398–406.
- Wasley, A., Miller, J.T., Finelli, L., Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2007. Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2005. *MMWR Surveill. Summ.* 56, 1–24.
- Wiedmann, M., Liebert, U.G., Oesen, U., Porst, H., Wiese, M., Schroeder, S., Halm, U., Mossner, J., Berr, F., 2000. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 31, 230–234.

**GÉNERO Y ALTERACIONES HEPÁTICAS,  
NUTRICIONALES Y METABÓLICAS DEL ALCOHOLISMO  
GRAVE. ESTUDIO DE 480 PACIENTES EN EL ÁREA DE  
BARCELONA**

**Sanvisens A, Rivas I, Bolao F, Tor J, Rosón B,  
Rey-Joly C, Muga R.**

**Med Clin (Barc) 2011;137(2):49-54.**

**PMID:21419462**



Original

## Género y alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas del alcoholismo grave: estudio de 480 pacientes

Arantza Sanvisens<sup>a,\*</sup>, Inmaculada Rivas<sup>a</sup>, Ferran Bolao<sup>b</sup>, Jordi Tor<sup>a</sup>, Beatriz Rosón<sup>b</sup>, Celestino Rey-Joly<sup>a</sup> y Roberto Muga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servei de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de junio de 2010

Aceptado el 4 de noviembre de 2010

On-line el 17 de marzo de 2011

#### Palabras clave:

Alcoholismo  
Marcadores biológicos  
Co-morbilidad

### RESUMEN

**Fundamento y objetivo:** Analizar diferencias de género en alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas asociadas al alcoholismo.

**Pacientes y método:** Estudio transversal en pacientes ingresados para desintoxicación de alcohol entre 1999 y 2006 en dos hospitales del área de Barcelona. Durante el ingreso se evaluó la comorbilidad previa y se obtuvieron muestras de sangre para hemograma, bioquímica y serologías además de datos sociodemográficos, antropométricos y del consumo de alcohol y drogas.

**Resultado:** 566 ingresos consecutivos en 480 pacientes (375 hombres). La edad al ingreso fue 43 años (Rango Intercuartil [RIQ]: 36,3-49,0). Globalmente, el 68,4% presentaba macrocitosis (VCM > 95 fL), 81,7% GGT > 40 U/L y 57,7% AST > 37 U/L. En las alteraciones hepáticas, la frecuencia de fosfatasa alcalina > 120 U/L fue significativamente superior en mujeres (18,5 vs. 10,5%,  $p = 0,037$ ). Sin embargo, los hombres mostraban más frecuencia de hipoferitinemia (> 90 ng/ml) que las mujeres (85,7 vs. 62,2%) ( $p = 0,000$ ). La probabilidad de presentar dos o más alteraciones hepáticas fue significativamente mayor en los hombres (OR: 1,64, IC 95%: 1,01-2,65) ( $p = 0,043$ ). En las alteraciones nutricionales, las mujeres presentaron mayor frecuencia de macrocitosis (77,5 vs. 65,8%,  $p = 0,026$ ), de creatinina sérica baja (< 0,7 mg/100 ml) (28,2 vs. 14,6%,  $p = 0,001$ ) y ferritina sérica baja (< 30 ng/ml) (10,8 vs. 3,9%,  $p = 0,020$ ), así como mayor probabilidad de tener múltiples alteraciones nutricionales (OR: 1,59, IC 95%: 1,02-2,48) ( $p = 0,040$ ). Por otro lado, los hombres presentaron mayor frecuencia de anemia (32,3 vs. 21,4%,  $p = 0,032$ ). La obesidad tipo I (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) fue significativamente más frecuente en mujeres (29,2%) que en hombres (7,9%) ( $p = 0,007$ ) alcohólicos.

**Conclusiones:** Las mujeres con dependencia alcohólica muestran elevada comorbilidad médica que las expone a desarrollar complicaciones orgánicas graves.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Gender and liver, nutritional and metabolic alterations of severe alcoholism: a study of 480 patients

#### ABSTRACT

**Background and objective:** To analyze gender differences in the hepatic, nutritional and metabolic complications associated with alcoholism.

**Patients and methods:** Cross-sectional study in alcoholic patients admitted to detoxification in two university hospitals of Barcelona between 1999 and 2006. During admission, co-morbidity prior to admission was assessed and blood samples to analyze biological markers were collected. Demographic and anthropometric data, daily alcohol consumption and other drug use characteristics were also obtained at admission.

**Results:** There were 566 admissions in 480 patients (375 males). Age at admission was 43 years (RIQ: 36.3-49.0 years). Overall, 68.4% showed macrocytosis (MCV > 95 fL), 81.7% GGT > 40 U/L and 57.7% AST > 37 U/L. Regarding liver function tests, frequency of alkaline phosphatase > 120 U/L was significantly higher in women (18.5 vs 10.5%,  $p = 0.037$ ). However, the prevalence of hypoferritinemia

#### Keywords:

Alcoholism  
Biomarkers  
Comorbidity

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asanvisens@gtg.germanitrias@gencat.cat (A. Sanvisens).

(> 90 ng/mL) was significantly higher in alcoholic men (85.7% vs 62.2%) ( $p = 0.000$ ). Having multiple liver function test alterations was significantly higher in men (OR: 1.64, 95% CI: 1.01-2.65) ( $p = 0.043$ ). Women showed significant differences regarding the prevalence of macrocytosis (77.5% vs 65.8%,  $p = 0.026$ ), low serum creatinine (< 0.7 mg/100 mL) (28.2 vs 14.6%,  $p = 0.001$ ), low serum ferritin (< 30 ng/mL) (10.8 vs 3.9%,  $p = 0.020$ ), as well as of multiple nutritional alterations (OR: 1.59, 95% CI: 1.02-2.48) ( $p = 0.040$ ). However, men had higher prevalence of anemia than women (32.3 vs 21.4%,  $p = 0.032$ ). Prevalence of type I obesity (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) was significantly higher in alcoholic women (29.2 vs 7.9%,  $p = 0.007$ ).  
**Conclusions:** Hepatic, nutritional and metabolic complications of alcoholism in women are frequent, thus increasing the risk of developing adverse clinical outcomes.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La prevalencia del consumo de alcohol en España es elevada; hasta el 73% de la población general comprendida entre los 15 y 64 años ha consumido alcohol en el último año (80% de los hombres y 66% de las mujeres) y un 10% consume bebidas alcohólicas diariamente<sup>1</sup>. Una encuesta poblacional en 2006 concluye que casi el 7% de hombres y el 3% de mujeres son bebedores de riesgo (> 40 gramos de alcohol/día en los hombres y > 24 gramos de alcohol/día en las mujeres)<sup>2</sup>.

Tres sistemas enzimáticos oxidan el alcohol en el organismo, aunque el papel de la enzima alcohol-deshidrogenasa (ADH) en el hígado y la mucosa gástrica es más relevante que el sistema oxidativo microsomal y el dependiente de la catalasa<sup>3,4</sup>. La variabilidad individual en la metabolización del alcohol es alta<sup>5</sup> y ello se debe a factores genéticos, patrón de consumo, edad y género, entre otros factores<sup>3,6</sup>. En relación al género, las mujeres presentan una menor actividad de la ADH gástrica que los hombres y este hecho implica que a igual cantidad de etanol ingerida, la mujer alcance una mayor concentración plasmática de etanol que el hombre<sup>7</sup>.

Una de las principales complicaciones médicas del abuso de alcohol es la que afecta al hígado. El riesgo de toxicidad hepática se ha establecido en tasas relativamente bajas de alcohol consumido (30 g/día) y las mujeres bebedoras de riesgo muestran entre dos y cuatro veces mayor probabilidad de desarrollar toxicidad hepática que los hombres<sup>8</sup>.

Las alteraciones nutricionales asociadas al alcoholismo crónico son bien conocidas<sup>9</sup>; su origen es multifactorial aunque la causa más invocada es una dieta inadecuada. Más de la mitad de las calorías ingeridas por individuos con alcoholismo crónico están ligadas al etanol, si bien éstas carecen de propiedades energéticas<sup>7,8</sup>. Además, el consumo crónico de alcohol interfiere en la digestión, absorción y metabolismo de los principios inmediatos, vitaminas y oligoelementos<sup>10</sup>.

Los efectos metabólicos del alcohol en el organismo son múltiples e incluyen, entre otros, alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y las interacciones del etanol con el metabolismo de los lípidos que favorecen la movilización de ácidos grasos a los tejidos periféricos<sup>11</sup>.

El diagnóstico del abuso de alcohol es básicamente clínico y se fundamenta en una anamnesis detallada y en cuestionarios específicos para la detección del consumo excesivo o problemático. El consumo excesivo de alcohol también puede ser detectado a partir de marcadores biológicos como el volumen corpuscular medio (VCM), la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), la aspartato amino transferasa (AST) o la transferrina deficiente en carbohidratos (TDC)<sup>12,13</sup>. En relación al VCM, algunos autores han encontrado mayor prevalencia de macrocitosis en mujeres que en hombres, diferencias atribuidas, entre otros factores, a situaciones hormonales específicas de las mujeres<sup>14,15</sup>. Otras alteraciones como la hipertrigliceridemia (dislipidemia fenotipo IV) y la hiperuricemia se han asociado a la ingesta excesiva de alcohol<sup>12</sup>.

Los estudios que caracterizan las alteraciones clínicas del alcoholismo en mujeres son escasos y ello puede ser debido a un menor número de mujeres bebedoras de riesgo respecto a los hombres, a una menor demanda de tratamiento por parte de las mujeres respecto a los hombres o a otros factores. Dada la incorporación de la mujer occidental a patrones de consumo excesivo o perjudicial de alcohol, similares a los de los hombres, es oportuno profundizar en la distribución de algunas alteraciones clínicas relevantes en una serie de pacientes con dependencia de alcohol grave. El objetivo de este estudio es analizar las diferencias de género en dichas alteraciones por si ello tuviera consecuencias en el manejo clínico y terapéutico de la enfermedad. Del análisis de las complicaciones mencionadas pudieran derivarse intervenciones terapéuticas que mejoren el pronóstico del alcoholismo en las mujeres.

## Materiales y métodos

Estudio transversal en pacientes con trastorno por dependencia del alcohol que ingresaron para desintoxicación entre 1999 y 2006 en las unidades de tratamiento de dos hospitales universitarios del área de Barcelona: Hospital Universitari de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat) y Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona). Los pacientes eran remitidos desde diferentes centros de atención primaria y de tratamiento de alcoholismo y otras drogodependencias. La desintoxicación hospitalaria se indicó en aquellos que presentaban fracaso del tratamiento en régimen sin ingreso, síndrome de dependencia de alcohol con riesgo de complicaciones y/o sociopatía que impedía seguir un tratamiento ambulatorio.

A los pacientes se les realizaba durante el ingreso una historia clínica que incluía anamnesis del consumo de alcohol y de otras sustancias, antecedentes patológicos, exploración física y extracciones de sangre para una analítica general.

El consumo de alcohol se cuantificó en unidades de bebida estándar (UBE).

El tratamiento farmacológico durante el ingreso se basaba en la administración de benzodiazepinas, vitaminas del complejo B y otros fármacos según la gravedad de la dependencia alcohólica y la comorbilidad médica. En promedio, los pacientes permanecían 6 días ingresados y al alta se les aconsejaba un tratamiento farmacológico para la deshabitación alcohólica basado en acamprosato, naltrexona o disulfiram.

En las analíticas de sangre practicadas durante el ingreso se incluyeron parámetros de la función hepática, nutricionales y metabólicos además de serologías para el diagnóstico de la hepatitis B (HBsAg y HBcAc), hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Asimismo, se obtuvieron datos antropométricos (peso y talla) a partir de 2004.

Los parámetros para determinar alteraciones de la función hepática fueron alanina aminotransferasa (ALT), AST, GGT, fosfatasa alcalina (FAL), bilirrubina total y ferritina.

Las variables nutricionales/carenciales en estudio fueron: VCM, creatinina sérica, linfocitos totales, hemoglobina, folato sérico, cobalamina, albúmina, proteínas totales y ferritina.

Las variables para establecer alteraciones metabólicas fueron: glucosa, triglicéridos y colesterol total.

Los valores de laboratorio de uno de los centros participantes, expresados en unidades del sistema internacional (SI), se convirtieron al sistema US utilizando los factores estándar de conversión. Los límites superiores e inferiores de normalidad o valores de referencia (VR) se determinaron según los establecidos por los laboratorios de Análisis Clínicos, Hematología y Microbiología Clínica de ambos hospitales. Los laboratorios de ambos centros cumplen las normas ISO 9001:2000 que los acredita como competentes en sus respectivas áreas.

Un índice de masa corporal (IMC) por debajo de 18,5 kg/m<sup>2</sup> se valoró como un peso más bajo de lo normal y un IMC por encima de 30 kg/m<sup>2</sup> fue indicativo de obesidad de grado I.

La comorbilidad médica al ingreso se evaluó en cada centro participante por un médico internista y de acuerdo a la siguiente patología previa:

- Hepatopatía descompensada: antecedente de hepatopatía crónica descompensada en forma de ascitis, encefalopatía o hemorragia digestiva por varices esofágicas diagnosticada por endoscopia digestiva.
- Pankreatitis: antecedente de ingreso hospitalario con un diagnóstico confirmado por pruebas de imagen.
- Enfermedad ulcerosa: antecedente de diagnóstico endoscópico de una úlcera esofagogastrodudenal.
- Hipertensión arterial (HTA): antecedente de HTA en tratamiento farmacológico.
- Cardiovascular: enfermedad cardíaca de cualquier etiología diagnosticada en base a orientación clínica y pruebas complementarias realizadas por unidades de Cardiología.
- Endocrinológica: antecedente de diabetes mellitus en tratamiento farmacológico.
- Neoplásica: antecedente de cáncer de cualquier localización en el que se disponía de informe clínico y anatomopatológico.
- Neurológica: a) antecedentes de polineuropatía documentada con electromiograma; b) crisis comicial generalizada; y c)

deterioro cognitivo estudiado en unidades especializadas de Neurología.

- Respiratoria: a) antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) según criterios clínicos y/o pruebas funcionales respiratorias, y b) antecedente de tuberculosis diagnosticada por cultivo.
- Psiquiátrica: a) antecedente de síndrome depresivo en tratamiento farmacológico, y b) tentativas autolíticas documentadas a través de informes clínicos.
- Traumatismo grave: antecedente traumático de tipo craneoencefálico, torácico, abdominal o fractura ósea múltiple que requiriera ingreso hospitalario.

Para los objetivos de este estudio, los pacientes que ingresaron más de una vez entre 1999 y 2006 se analizaron únicamente en el primer ingreso. De la misma forma, para unificar los datos de los dos hospitales se controló que no existieran pacientes duplicados. Los métodos utilizados para la realización de este estudio han cumplido con las normas éticas para las investigaciones médicas y los principios de buena práctica clínica.

**Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo así como un análisis bivariado según género, consumo de alcohol y otras variables de interés. Se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado, F de Fisher, t de Student y ANOVA, según conveniencia, para detectar diferencias significativas. Así mismo, se calcularon odds-ratio para cuantificar las probabilidades de alteración de parámetros biológicos analizados. Valores de p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico fue realizado con SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.).

**Resultados**

Entre 1999 y 2006 hubo 566 admisiones en 480 pacientes de los que 375 (78%) eran hombres. La edad al ingreso fue 43 años (rango

**Tabla 1**  
Características de 480 pacientes admitidos a tratamiento de alcoholismo en dos unidades hospitalarias del área de Barcelona entre 1999 y 2006.

	Hombres (N= 375); n (%)	Mujeres (N= 105); n (%)	p
<b>Edad, mediana (RRQ)</b>	43 (36-49)	42 (37-46)	0,992
<b>Consumo de OH (URE/día) mediana (RRQ) (n=452)</b>	20 (12-29)	18 (10-25)	0,153
<b>Comorbilidad médica</b>			
Hepatopatía crónica descompensada (n= 473)	11 (3,0)	4 (3,8)	0,657
Pankreatitis (n= 473)	20 (5,4)	5 (4,8)	0,805
Enfermedad ulcerosa (n= 473)	41 (11,1)	5 (4,8)	0,055
Hipertensión arterial (n= 474)	45 (12,2)	13 (12,5)	0,926
Cardiovascular (n= 473)	17 (4,6)	5 (4,8)	0,932
Endocrinológica (n= 472)	29 (7,9)	4 (3,9)	0,194
Neoplásica (n= 473)	19 (5,1)	2 (1,9)	0,188
Neurológica (n= 473)			
Polineuropatía	25 (6,8)	3 (2,9)	0,162
Convulsiones	48 (13,0)	14 (13,5)	0,904
Deterioro cognitivo	29 (7,9)	9 (8,7)	0,792
Respiratoria			
EPOC (n= 473)	59 (16,0)	16 (15,4)	0,881
Tuberculosis (n= 477)	32 (8,6)	6 (5,8)	0,349
Psiquiátrica			
Síndrome depresivo (n= 471)	77 (20,9)	35 (34,0)	<b>0,006</b>
Intento autolisis (n= 473)	24 (6,5)	8 (7,7)	0,670
Traumatismo grave (n= 473)	37 (10,0)	7 (6,7)	0,307
<b>Características relacionadas con el consumo de otras drogas</b>			
Antecedente de drogadicción endógena (n= 474)	75 (20,2)	21 (20,6)	0,924
Cocaína al ingreso (n= 471)	38 (10,3)	2 (2,0)	<b>0,008</b>
Metadona al ingreso (n= 447)	24 (6,9)	18 (18,2)	<b>0,001</b>

Diferencias significativas (p < 0,05) en negrita.

intercuartil [RIQ]: 36-49 años). En promedio, el consumo de alcohol era de 20 UBE al día [RIQ: 12-28 UBE/día] y la duración del consumo, desde su inicio hasta el ingreso, de 18 años.

En cuanto a la comorbilidad médica, un 15,9% de los pacientes (75/473) tenían antecedente de EPOC, 7% (33/472) de diabetes mellitus y 12,2% (58/474) de HTA; 23,8% síndrome depresivo, 13,1% crisis comiciales, 9,7% patología ulcerosa, 9,3% traumatismo grave, 8% deterioro cognitivo, 6,8% intento de autolisis, 5,9% polineuropatía, 5,3% pancreatitis, 4,4% neoplasia, 3,2% hepatopatía crónica descompensada y 4,7% cardiopatía. De todos ellos, únicamente el síndrome depresivo fue significativamente más frecuente en mujeres que en hombres (34 vs. 20,9%) ( $p=0,006$ ). Las características de los pacientes en estudio según el género se muestran en la tabla 1.

En relación al consumo de otras sustancias, 96 (20,3%) pacientes tenían antecedente de haber utilizado drogas por vía intravenosa, 42 (9,4%) se hallaban en tratamiento de metadona y 40 (8,5%) eran consumidores de cocaína al ingreso. Se observaron diferencias significativas ( $p=0,005$ ) en cuanto a la menor frecuencia de consumo de cocaína en las mujeres alcohólicas respecto a los hombres (10,3 vs. 2,0%); sin embargo, las mujeres mostraban mayor frecuencia de estar en tratamiento de metadona (18,2 vs. 6,9%,  $p=0,001$ ).

En 107 pacientes (22,5%) se demostraron anticuerpos frente al VHC, 27,2% en mujeres y 21,2% en hombres; 10/474 pacientes (2,1%) presentaron HBsAg positivo, 27,5% (117/425) HBcAc positivo y 44 (9,2%) mostraron infección por el VIH. Las mujeres alcohólicas mostraban mayor frecuencia de infección por el VIH (15,5%) respecto a los hombres (7,5%) ( $p=0,013$ ).

**Alteraciones hepáticas, nutricionales o metabólicas**

Globalmente, los niveles de ALT, GGT, ferritina y VCM estaban elevados: ALT 45 U/L (RIQ: 25-82 U/L), GGT 117 U/L (RIQ: 48-280 U/L), ferritina 201,7 ng/mL (RIQ: 110-393 ng/mL) y VCM 97,5 fl (RIQ: 94,0-102,0 fl); estas alteraciones se mantuvieron al analizar por separado a hombres y mujeres.

La frecuencia de alteración de FAL y ferritina fue significativamente distinta en hombres y mujeres. En concreto, un 18,5% de las mujeres presentaban concentraciones de FAL > 120 U/L respecto al 10,5% de los hombres ( $p=0,037$ ). Sin embargo, para la hiperferritinemia > 90ng/mL, los hombres mostraban más frecuencia de alteración que las mujeres (85,7 vs. 62,2%) ( $p=0,000$ ). Estas y otras variables de interés en la alteración hepática quedan reflejadas en la tabla 2.

En la tabla 3 se muestra la frecuencia de alteración de determinados parámetros nutricionales/carenciales según el género. El porcentaje de mujeres con anemia (hemoglobina < 12 g/dL) fue de 21,4% y del 32,3% en los hombres (hemoglobina < 13,5 g/dL);  $p=0,032$ ; la frecuencia de alteración de creatinina sérica baja (< 0,7 mg/100 mL) en las mujeres (28,2%) fue el doble que la de los hombres (14,6%) ( $p=0,001$ ). Así mismo, la frecuencia de ferritina baja (< 30 ng/mL) fue significativamente distinta en hombres y mujeres ( $p=0,020$ ).

Las alteraciones metabólicas analizadas, según el género, se muestran en la tabla 4. El IMC (kg/m<sup>2</sup>) al ingreso fue significativamente superior en las mujeres (26,8 ± 7,3) que en los hombres (23,9 ± 4,1) ( $p=0,017$ ). Cabe destacar que el 29,2% de las mujeres tenían un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> en contraste con un 7,9% de los hombres ( $p=0,007$ ).

La figura 1 muestra la probabilidad (OR) de tener alteraciones hepáticas, nutricionales o metabólicas en mujeres con dependencia de alcohol. Señalar, entre ellas, la mayor probabilidad de las mujeres en presentar obesidad de grado I (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) respecto a los hombres (OR 4,8, IC 95%: 1,43-16,15;  $p=0,011$ ).

Si analizamos la prevalencia de alteraciones según el consumo de alcohol, destacar que las mujeres que bebían por encima de la mediana (18 UBE/día) mostraron mayor frecuencia de alteración de AST (72,3 vs. 52,2%) ( $p=0,045$ ) y de creatinina sérica baja (< 0,7 mg/100 mL) (39,6 vs. 19,1%) ( $p=0,029$ ). Los hombres que bebían por encima de la mediana (20 UBE/día) presentaron mayor frecuencia de alteración de ALT (54,2 vs. 42,1%) ( $p=0,028$ ).

**Tabla 2**  
Frecuencia de alteraciones hepáticas en una serie de pacientes con alcoholismo grave ingresados para desintoxicación entre 1999 y 2006 en dos unidades hospitalarias del área de Barcelona.

VR	Hombres, n (%)	Mujeres, n (%)	p-valor
AST (U/L) (n=470)	>27 209 (56,6)	62 (61,4)	0,392
ALT (U/L) (n=474)	>41 171 (46,6)	47 (45,6)	0,857
GGT (U/L) (n=471)	>40 304 (82,4)	81 (79,4)	0,491
Fosfatasa alcalina (U/L) (n=436)	>120 36 (10,5)	17 (18,5)	<b>0,037</b>
Bilirrubina total (mg/100 mL) (n=467)	>1,2 76 (20,8)	18 (17,6)	0,480
Ferritina (ng/mL) (n=353)	>90 239 (85,7)	46 (62,2)	<b>0,000</b>

Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en negrita.

**Tabla 3**  
Frecuencia de alteración de parámetros nutricionales según género en una serie de pacientes con alcoholismo grave ingresados para desintoxicación en dos unidades hospitalarias del área de Barcelona entre 1999 y 2006.

VR	Hombres, n (%)	Mujeres, n (%)	p-valor
VCM (fL) (n=468)	> 95 241 (66,8)	79 (77,5)	<b>0,026</b>
Creatinina (mg/100 mL) (n=474)	< 0,7 94 (14,6)	29 (28,2)	<b>0,001</b>
	> 1,2 4 (1,1)	1 (1,0)	0,925
Linfocitos (x10 <sup>9</sup> /L) (n=474)	< 1,2 51 (13,7)	19 (18,6)	0,215
Hemoglobina (x10 <sup>6</sup> /L) (n=475)	< 12 (mujeres) / < 13,5 (hombres) 120 (32,3)	22 (21,4)	<b>0,032</b>
Folato sérico (ng/mL) (n=339)	< 2,2 22 (8,2)	10 (14,1)	0,132
Proteínas (g/L) (n=434)	< 64 89 (26,5)	26 (26,5)	0,993
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (n=100) <sup>*</sup>	< 18,5 5 (6,6)	1 (4,2)	1,000
Cobalamina (pg/mL) (n=342)	< 250 12 (4,4)	4 (5,6)	0,753
Albumina (g/L) (n=470)	< 30 22 (6,0)	3 (2,9)	0,320
Ferritina (ng/mL) (n=353)	< 30 11 (3,9)	8 (10,8)	<b>0,020</b>

Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en negrita.

<sup>\*</sup> Disponible desde 2004.

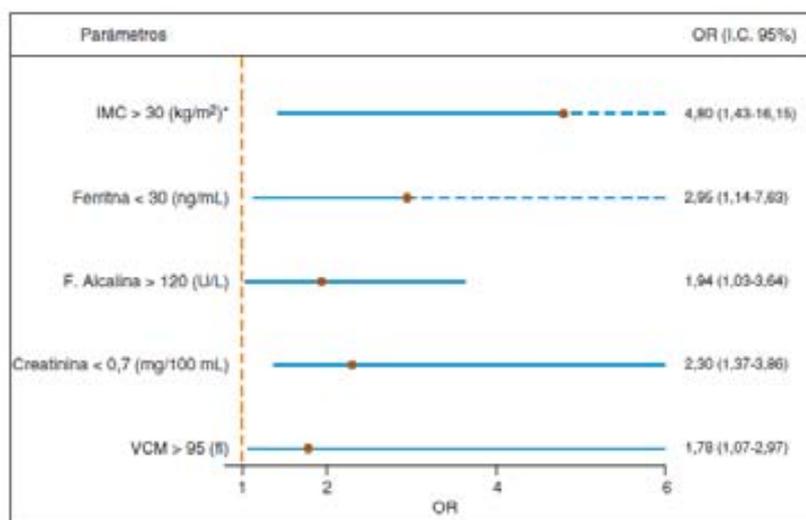
**Tabla 4**

Frecuencia de alteración de parámetros metabólicos según género en una serie de pacientes con alcoholismo grave ingresados para desintoxicación en dos unidades hospitalarias del área de Barcelona entre 1999 y 2006.

	VR	Hombres, n (%)	Mujeres, n (%)	p-valor
Glucosa (mg/100 mL) (n=467)	> 124	33 (9,0)	5 (4,9)	0,176
Triglicéridos (mg/100 mL) (n=430)	> 175	66 (19,5)	11 (12,1)	0,103
Colesterol total (mg/100 mL) (n=465)	< 120	18 (4,9)	9 (9,3)	0,100
	> 200	129 (35,1)	42 (43,3)	0,134
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (n=100) <sup>*</sup>	> 30	6 (7,8)	7 (20,2)	<b>0,007</b>

Diferencias significativas (p < 0,05) en negrita.

<sup>\*</sup> Disponible desde 2004.



<sup>\*</sup> Disponible desde 2004

**Figura 1.** Probabilidad (Odds Ratio con intervalo de confianza al 95%) de presentar determinadas alteraciones hepáticas, nutricionales o metabólicas en mujeres con trastorno por dependencia del alcohol (n = 115) respecto a hombres (n = 375), ingresados para desintoxicación entre 1999 y 2006 en dos hospitales del área de Barcelona. Disponible desde 2004.

**Múltiples alteraciones**

Un 94,5% de los pacientes presentaron más de dos alteraciones y un 35,2% mostraron al menos una alteración hepática, una nutricional y una metabólica, independientemente del género.

La probabilidad de presentar múltiples alteraciones hepáticas fue significativamente mayor en los hombres que en las mujeres (OR: 1,64, IC 95%: 1,01-2,65) (p = 0,043). Por el contrario, la probabilidad de tener múltiples alteraciones nutricionales fue significativamente mayor en las mujeres respecto a los hombres (OR: 1,59, IC 95%: 1,02-2,48) (p = 0,040).

La probabilidad de tener múltiples alteraciones metabólicas fue similar en ambos géneros (14,7% en hombres y 9,7% en mujeres, p = 0,188).

**Discusión**

El alcoholismo es una enfermedad crónica con elevado riesgo de complicaciones graves y de muerte precoz. Las alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas son relativamente frecuentes en bebedores de riesgo y han sido ampliamente documentadas en la literatura<sup>7,8,11,16</sup>; sin embargo, las diferencias de género en el alcoholismo crónico son menos conocidas y ello puede ser debido a que, históricamente, el abuso de alcohol permanecía oculto en la

mujer. Desde hace pocas décadas la mujer occidental protagoniza un rol social diferente y las pautas de consumo de alcohol se parecen cada vez más a las de los hombres. En este estudio en el área metropolitana de Barcelona se demuestra que la cantidad de alcohol ingerida por adultos jóvenes con dependencia alcohólica es muy elevada y similar en ambos sexos; en ese sentido cabe recordar que el riesgo de complicaciones orgánicas en estos pacientes suele estar relacionado con la cantidad de alcohol consumida y con el género<sup>17,18</sup>. Ambos hechos pudieran explicar la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, nutricionales o metabólicas en las mujeres de este estudio.

Por otro lado, la frecuencia de alteración de determinados marcadores biológicos clásicamente asociados al abuso de alcohol (VCM, GGT, AST), en este estudio, es cercana al 80%. Al tratarse de pacientes que consumen, en promedio, más de 20 UBE/día se esperaba que la sensibilidad diagnóstica de cada uno de ellos fuera más elevada, si bien combinándolos se llega a detectar el 92% de los casos. Si la sensibilidad diagnóstica de cada marcador por separado es relativamente baja en alcohólicos severos es posible que resulte inferior en bebedores moderados, lo que indicaría que el diagnóstico de alcoholismo basado únicamente en marcadores biológicos resulta insuficiente<sup>19,20</sup>.

El hígado es uno de los principales órganos afectados por el abuso de alcohol. En este estudio observamos que los hombres

tienen significativamente mayor frecuencia de hiperferritinemia como marcador asociado a hepatopatía alcohólica, como ya ha sido comunicado previamente<sup>21</sup>. Un factor agravante del daño hepático asociado al abuso de alcohol es la infección por el VHC; se ha descrito que la infección por dicho virus es relativamente frecuente en alcohólicos<sup>22</sup>, y que la concurrencia de hepatitis C y abuso de alcohol aumenta el riesgo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma<sup>23</sup>.

Así mismo, los resultados de este estudio indican que las mujeres alcohólicas muestran mayor morbilidad nutricional/carencial y metabólica que los hombres. Las mujeres presentan casi 5 veces mayor probabilidad de obesidad de grado I (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) que los hombres. Este hallazgo, poco descrito en estudios previos, sugiere la necesidad de analizar el papel del alcohol en el sobrepeso y la obesidad. En ese sentido, es conocido que la metabolización del alcohol es más lenta en las mujeres<sup>24,25</sup> y ello, además de factores genéticos y conductuales, pudiera contribuir a esta diferencia. El diseño transversal de este estudio nos impide establecer si la obesidad es anterior al inicio del consumo de alcohol o aparece como consecuencia de éste. Llama la atención que la mayor frecuencia de obesidad en mujeres alcohólicas se acompañe de una mayor frecuencia de hipoalbuminemia y de ferritina y creatinina bajas respecto a los hombres, si bien la ferritina baja en mujeres jóvenes pudiera relacionarse con la anemia ferropénica asociada a pérdidas menstruales<sup>26</sup>.

Con respecto a la asociación entre alcoholismo y abuso de otras sustancias, este estudio revela que casi el 10% consumen cocaína y que una proporción similar se halla en tratamiento de metadona, sugiriendo que una parte de alcohólicos graves en el área de Barcelona proviene de la dependencia de drogas depresoras del sistema nervioso central como la heroína. La asociación entre abuso de alcohol y cocaína está documentada<sup>27</sup>, aunque la mayor frecuencia de asociación en hombres primariamente referidos para tratamiento de alcoholismo no ha sido comunicada en otras series españolas. Así mismo, este estudio revela que una parte de los alcohólicos habían sido inyectores de drogas, lo que explicaría las elevadas tasas de infección por el VIH y la hepatitis C, más elevadas, por otra parte, en mujeres que en hombres. La dependencia de alcohol se asocia a dependencia a otras sustancias y, a su vez, el abuso de alcohol es frecuente en usuarios de drogas ilegales y en individuos tratados con metadona<sup>28</sup>.

Varias limitaciones de este estudio deben ser mencionadas. En primer lugar, el análisis de las alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas no es exhaustivo; se halla limitado a aquellas que pueden ser detectadas en una analítica rutinaria. En segundo lugar, la falta de información en relación a condiciones clínicas de las mujeres (por ejemplo, menopausia, tratamiento con anticonceptivos orales) pudiera sobreestimar la frecuencia de determinadas alteraciones. Finalmente, los pacientes de este estudio no recibieron una evaluación psicopatológica que pudiera ayudar en la interpretación de algunos hallazgos. Por historia clínica se detecta que el 24% de los pacientes están en tratamiento farmacológico por un síndrome depresivo, siendo significativamente más frecuente en mujeres. De hecho, diferencias de género relacionadas con trastornos psicosociales ya han sido descritas en pacientes con complicaciones relacionadas con el alcoholismo, señalando que las mujeres presentan mayor deterioro social que los hombres<sup>29</sup>. La fuerza del presente estudio radica en que al tratarse de una serie amplia de pacientes con alcoholismo que viven en áreas urbanas, actualiza el conocimiento del alcoholismo grave en adultos jóvenes. Asimismo, demuestra que las mujeres con dependencia alcohólica muestran mayor morbilidad y riesgo de complicaciones orgánicas que los hombres. No obstante, es claro que se necesitan estudios longitudinales y seguimiento a largo plazo<sup>30,31</sup> para profundizar en el impacto de la comorbilidad médica en la supervivencia de estos pacientes.

## Financiación

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos RD06/001, RD06/006, P105/1550 y P107/0342) y por l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris (AGAUR) de la Generalitat de Catalunya (proyecto 2008 BE-2 00269).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Plan Nacional sobre Drogas. Informe de la encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EADAES) 2007/08, 2008.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud en España [revista electrónica]. Disponible en: <http://www.mps.es/esta/estadisticas/estadisticas/nacional/encuesta2006.htm>.
- Idenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. *Alcohol Res Health*. 2007;1:5-13.
- Lieber CS. Metabolism of alcohol. *Clin Liver Dis*. 2005;1:1-35.
- Li TK, Yin SJ, Crabb DW, O'Connor S, Ramchandani VA. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;1:136-44.
- Zalbari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology*. 2007;6:2032-9.
- Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med*. 1995;16:1058-65.
- Muller C. Liver, alcohol and gender. *Wien Med Wochenschr*. 2006;159:20:523-6.
- Lieber CS. Perspectives: do alcohol calories count? *Am J Clin Nutr*. 1991;6:976-80.
- Mezey E. Nutritional state in liver disease. Assessment, incidence, and mechanisms of malnutrition. In: Holm E, Kasper J, editors. *Metabolism and nutrition in liver disease*. Lancaster: MTP Press; 1984. p. 5-15.
- Lieber CS, Savelainen M. Ethanol and lipids. *Alcohol Clin Exp Res*. 1984;6:409-23.
- Niemela O. Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta*. 2007;1:2:39-49.
- Alte D, Luedemann J, Rose HJ, John U. Laboratory markers carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume are not useful as screening tools for high-risk drinking in the general population: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;6:921-40.
- Chalmers I, Dancsey ME, Verrier-Jones ER, Dodge JA, Gray OP. Respiratory distress syndrome in infants of Cardiff residents during 1965-75. *Br Med J*. 1978;6:945:1119-21.
- Warner JM, Pappas I, Pezignat G, Buchwege E, Claude JR, Schwartz D. Alcohol consumption in healthy women: relationship to gamma-glutamyl transferase activity, mean corpuscular volume and hormonal status. *Can J Public Health*. 1984;4:285-8.
- Randall B. Fatty liver and sudden death. A review. *Hum Pathol*. 1980;2:147-53.
- Estruch R, Nicolas JM, Villegas E, Junque A, Urbano-Marquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol*. 1993;5:543-50.
- Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Pare JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*. 1995;273:49-54.
- Barbor TF, De la Fuente JR, Saunders J, Grant M. *AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary health care*. Geneva: World Health Organization; 1992.
- Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA*. 1984;14:1905-7.
- Lee MH, Means Jr RF. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: a associated diseases and clinical significance. *Am J Med*. 1995;6:566-71.
- Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol*. 2007;8:761-72.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet*. 1997;350:825-32.
- Frezza M, Di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*. 1990;2:95-9.
- Lieber CS. Ethnic and gender differences in ethanol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;4:417-8.
- Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*. 2007;5:671-8.
- Moroney JT, Allen MH. Cocaine and alcohol use. *Adv Neurol*. 2002;90:295-306.
- Joseph HI, Appel P. Alcoholism and methadone treatment: consequences for the patient and program. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1985;1:2:37-53.
- Mozzas M, Ortega I, Mondon S, Gual A. Alcoholism in the general hospital: detection and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2003;19:733-5.
- Gual A, Lligons A, Colom J. Five-year outcome in alcohol dependence. A naturalistic study of 850 patients in Catalonia. *Alcohol Alcohol*. 1999;2:183-92.
- Gual A, Lligons A, Costa S, Segura L, Colom J. Long term impact of treatment in alcoholics. Results from a 10-year longitudinal follow-up study of 850 patients. *Med Clin (Barc)*. 2004;10:364-9.

**IMPACT OF MEDICAL COMORBIDITY AND RISK  
OF DEATH IN 680 PATIENTS WITH ALCOHOL-USE  
DISORDERS**

**Rivas I, Sanvisens A, Bolao F, Fuster D, Tor J, Pujol R,  
Torrens M, Rey-Joly C, Muga R.**

**Alcohol Clin Exp Res 2013;37 Suppl 1:E221-7.**

**PMID:23320801**



## Impact of Medical Comorbidity and Risk of Death in 680 Patients with Alcohol Use Disorders

Inmaculada Rivas, Arantza Sanvisens, Ferran Bolao, Daniel Fuster, Jordi Tor, Ramon Pujol, Marta Torrens, Celestino Rey-Joly, and Robert Muga

**Background:** The association between alcohol use disorders and increased risk of mortality is well known; however, there have been few systematic evaluations of alcohol-related organ damage and its impact on survival in younger alcoholics. Therefore, we assessed medical comorbidity with a clinical index to identify subgroups of alcoholic patients at high risk of premature death.

**Methods:** Hospital-based cohort of alcohol-dependent patients admitted for detoxification between 1999 and 2008 in Barcelona, Spain. At admission, sociodemographic characteristics and a history of alcohol dependence and abuse of illegal drugs were obtained through clinical interviews and questionnaires. Medical comorbidity was assessed with the Cumulative Illness Rating Scale (Substance Abuse) (CIRS-SA). Dates and causes of death were obtained from clinical records and death registers. Survival was analyzed using Kaplan-Meier methods, and Cox regression models were used to analyze the risk factors for premature death.

**Results:** Median age of the patients (686 total, 79.7% men) was 43.5 years (interquartile range [IQR], 37.8 to 50.4), average alcohol consumption was 200 g/d (IQR, 120 to 280 g/d), and duration of alcohol use disorder was 18 years (IQR, 11 to 24). Medical comorbidity by CIRS-SA at admission showed that the organs/systems most affected were liver (99%), respiratory (86%), and cardiovascular (58%). After median follow-up of 3.1 years (IQR, 1.5 to 5.1), 78 (11.4%) patients died with a mortality rate of 3.28  $\times$  100 person-years; according to Kaplan-Meier estimates, 50% (95% confidence interval [95% CI], 24 to 69%) of patients with severe medical comorbidity died in the first decade after treatment. In multivariate analysis, severe medical comorbidity (hazard ratio [HR], 5.5; 95% CI, 3.02 to 10.07) and being treated with methadone at admission (HR, 2.60; 95% CI, 1.50 to 4.51) were independent risk factors for premature death.

**Conclusions:** Systematic assessment of alcohol-related organ damage is relevant for the identification and treatment of those at increased risk of death.

**Key Words:** Alcohol, Mortality, Morbidity.

**M**EDICAL COMPLICATIONS ASSOCIATED with alcoholism occur frequently and are well established (Schuckit, 2009). The clinical course and prognosis of alcohol-related diseases is associated with sociodemographic characteristics, as well as with patterns of ethanol (EtOH) consumption, among other cofactors (Li et al., 2001; Zakhari and Li, 2007). However, the epidemiology of alcohol use

disorders and its medical consequences may be influenced by issues that were not well characterized until recently, such as codependence on illicit drugs, particularly cocaine (Sanvisens et al., 2011). Moreover, differences in the age at onset of alcohol consumption, as well as in the patterns of alcohol intake by adolescents and young women, may affect organ damage and mid-term outcomes of alcohol use disorders. Therefore, when primary-care physicians and specialists are assessing alcohol-related disorders, they should be aware of its clinical manifestations and patients' additional comorbidities. Within this context, medical comorbidity and the clinical outcomes of alcohol-dependent patients who abuse or depend on drugs have not been extensively described (Gual et al., 2009; Lahmek et al., 2009).

Several indices and scales are utilized to assess medical comorbidity in clinical settings (Charlson et al., 1987; Groll et al., 2005). The Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) is an index that measures the burden and severity of chronic illnesses using laboratory parameters and complementary tests in addition to taking a complete history and clinical examinations (Linn et al., 1968). In Spain, a version of the initial CIRS was validated in individuals with substance abuse (SA) (Castillo et al., 2004); the principal modification of the CIRS-SA with respect to the CIRS is the incorporation of

From the Municipal Centre for Substance Abuse Treatment (Centro Delta) (IR), IMSP Badalona, Badalona, Spain; Department of Internal Medicine (AS, DF, JT, CR-J, RM), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma Barcelona, Badalona, Spain; Department of Internal Medicine (FB, RP), Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; Department of Medicine (DF), Boston Medical Center, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts; and Institute of Neuropsychiatry & Addictions (MT), Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spain.

Received for publication November 17, 2011; accepted April 12, 2012.

Reprint requests: Roberto Muga, Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma Barcelona, 08916 Badalona, Spain; Tel.: +34-934978914; Fax: +34-934978768; E-mail: rmuga.germanstria@gercat.cat

Copyright © 2012 by the Research Society on Alcoholism.

DOI: 10.1111/j.1530-0277.2012.01861.x

*Alcohol Clin Exp Res*, Vol 37, No S1, 2013; pp E221–E227

E221

human immunodeficiency virus (HIV) infection into the list of organs/systems affected. In addition, the CIRS-SA includes hepatitis B virus infection and hepatitis C virus infection within the liver category to screen for these frequently occurring infections that can affect liver function. Moreover, the CIRS-SA excludes comorbid psychiatric disorders to give more weight to medical morbidity.

Mortality related to alcohol use disorders is one measure of the impact of the disease on society. Observational studies of untreated patients have shown that those with alcohol dependence have increased mortality rates compared with the general population (Fudalej et al., 2010; de Wit et al., 2011). The results of a recent study in Spain (Guitart et al., 2011) indicate that mortality in adults aged 18 to 64 years with alcohol use disorders was 8 times higher than that observed in the general population. As reported previously, the main causes of death are related to gastrointestinal and cardiovascular diseases, cancer, and fatal accidents (Mann et al., 2005; Mattisson et al., 2011; Timko et al., 2006). Emerging medical comorbidities that may have an impact on mortality include alcohol-induced immune dysfunction, which can hasten the progression of chronic hepatitis C to end-stage liver disease, and which is also associated with an increased risk of developing AIDS in alcoholic patients who are HIV positive (Bonacini, 2011; Cook, 1998).

According to the National Plan on Drug Abuse, requests for the treatment of alcoholism are increasing in Spain (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2009). In 2009, alcohol was the substance of abuse with the highest demand for treatment, and the majority of individuals seeking treatment for alcoholism were middle-aged adults living in urban areas (Subdirecció General de Drogodependències, Generalitat de Catalunya, 2010).

The aim of this study was to assess the medical comorbidities of middle-aged alcohol-dependent patients when they were admitted for treatment, to investigate the effect of severe organ/system damage on mid-term survival, and to determine risk factors for premature death.

## MATERIALS AND METHODS

This was an observational study in a cohort of patients with severe alcohol use disorders who were admitted for detoxification between January 1999 and December 2008. The healthcare facilities for the treatment of alcoholism were located in 2 tertiary hospitals, the Hospital Universitari de Bellvitge and the Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, both in metropolitan Barcelona, Spain. Patients were referred for inpatient detoxification by primary-care practitioners and by specialists at community-oriented municipal centers for the treatment of alcoholism and SA. The criteria for admission included patients with a diagnosis of substance-use disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 2000).

### Admission for Treatment

On the day of admission, patients underwent a comprehensive interview that included a history of alcohol consumption, tobacco

smoking, current or past use of illegal drugs, and medical comorbidities. The history of alcohol consumption included the type and amount of alcohol consumed, duration of the disorder, and age when alcohol consumption first began. Alcohol consumption was quantified in grams per day (10 g = 1 standard drink unit). Further details regarding the characteristics of admission for treatment have been published elsewhere (Sanvisens et al., 2011).

During admission, blood samples were drawn for analysis of biochemical and hematological parameters, as well as for serological tests for hepatitis B virus infection, hepatitis C virus infection, and HIV infection (Rivas et al., 2010).

### Pharmacological Treatment

Pharmacological treatment during hospitalization included the administration of benzodiazepines, B-complex vitamins, and other drugs, in accordance with the medical comorbidities and withdrawal symptoms of the patients. On average, patients remained hospitalized for a mean of 6 days (standard deviation,  $\pm 1$  day); at discharge, they were referred to their primary-care providers. Pharmacological treatment with acamprosat, naltrexone, or disulfiram was recommended in the majority of cases; all patients were advised to continue with medical visits at the hospital every 6 months.

### Comorbidity

Medical comorbidity was analyzed according to the CIRS-SA (Castillo et al., 2004). The scale determines the burden and severity of disease in 13 organ/systems: (i) cardiac (heart only); (ii) vascular (blood, blood vessels and cells, marrow, spleen, and lymphatic system); (iii) respiratory (lungs, bronchi, and trachea below the larynx); (iv) eyes, ears, nose, throat, and larynx; (v) upper gastrointestinal (oropharynx, esophagus, stomach, duodenum, and the biliary and pancreatic trees); (vi) lower gastrointestinal (bowel and hernias); (vii) hepatic (liver, including assessment of the hepatitis B and C viruses); (viii) renal (kidneys only); (ix) other genitourinary (ureters, bladder, urethra, prostate, and external and internal genitalia); (x) muscles, bone, and skin; (xi) neurological (brain, spinal cord, and nerves); (xii) infections other than HIV, endocrine system, and metabolic system; and (xiii) HIV infection.

Every category received a score between 1 and 4, according to severity: 0, absence (no clinical problem); 1, mild (current mild clinical problem or past significant problem); 2, moderate (moderate disability or morbidity/requiring first-line therapy); 3, severe (severe/constant, significant disability/uncontrollable chronic medical problem); and 4, very severe (extremely severe/immediate treatment required/end organ failure/severe impairment in function). The scoring was performed by internists through review of the patients' clinical records, physical examination, laboratory parameters, and complementary tests performed during admission.

### Mortality

The dates and causes of death were determined through reviews of clinical charts and cross-checking with the mortality register through December 31, 2008. The causes of death were established in accordance with the International Classification of Diseases version 10 (ICD-10) (World Health Organization, 2007) and were later classified into 6 main categories: (i) infections, excluding hepatitis viruses: A00 to A99, B00 to B09, B20 to B99, J00 to J22, and R75; (ii) cardiovascular: I00 to I99; (iii) neoplasia, excluding hepatocarcinoma: C00 to C21, C23 to C97, D00 to D09, and D37 to D48; (iv) liver, including viral hepatitis and hepatocarcinoma: B15 to B19, C22, and K70 to K77; (v) unnatural causes (violence, accidents, and overdoses): F10 to F19, J81, V00 to V99, W00 to W99, X00 to X99, and Y00 to Y36; and (vi) other.

For the purposes of the study, patients who were admitted more than once were analyzed only during the first admission for treatment. Similarly, the data taken from the 2 hospitals were controlled so that no duplicate patients were included. The methods utilized for conducting this study complied with the ethical standards for medical research and the principles of good clinical practice.

*Statistical Analysis*

Descriptive statistics were expressed as the median (interquartile range [IQR]) for quantitative variables and as absolute frequencies and percentages for qualitative variables. We used the chi-square test to detect differences in qualitative variables and the *t*-test to detect the mean differences in quantitative variables.

Four indicators were generated for the medical morbidity score based on the CIRS-SA scores at admission: (i) total score (values from 0 to 52); (ii) number of categories affected (values from 0 to 13); (iii) severity index: total score divided by number of categories affected; and (iv) number of categories severely or very severely affected (values from 0 to 13).

Mortality rates were calculated according to person-years (p-y) analysis; p-y represents the time that all persons contribute to a longitudinal study. Rates of mortality in p-y analysis are the quotient of the number of deaths observed during the study period in the numerator and the sum of all the individual follow-up times in the denominator.

The reference population to establish the standardized mortality rate (SMR) comprised persons aged 30 to 59 years residing in Spain in 2008 according to the census data of The National Statistics Institute (Instituto Nacional de Estadística, 2012, <http://www.ine.es>. Accessed January 27, 2012).

To describe the disease prognosis, survival estimates were analyzed (Kaplan-Meier), and the logrank test was used to compare the curves. Cox regression models were used to establish the risk factors for premature death. Prior to implementing the statistical models, we checked the proportional hazard assumptions of all variables introducing log(time) as a time-dependent covariate.

To analyze the impact of medical comorbidity on survival, the severity index of the CIRS-SA was stratified by tertiles. The covariates used for the multivariate analysis were those that were found to be statistically significant in the univariate analysis. Stepwise forward

selection was used to identify predictors establishing  $\alpha = 0.05$  and  $\alpha = 0.1$  as the inclusion and exclusion criteria, respectively. Values of  $p < 0.05$  were considered to be statistically significant. The statistical analyses were performed using SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, IL).

**RESULTS**

Between 1999 and 2008, 686 patients were admitted for treatment: 547 (79.7%) were men. Table 1 shows the characteristics of the study population regarding alcohol consumption, prevalence of illegal drug use, and score for medical comorbidity at admission. It is noteworthy that 134 patients (19.7%) had a history of injection drug use, 51 patients (8.4%) reported cocaine use at admission, and 60 patients (9.2%) were treated with methadone owing to a history of heroin abuse.

Regarding medical comorbidity, the organs/systems most affected were hepatic (675 patients, 99%), respiratory (585 patients, 85.8%), vascular (399 patients, 58.5%), infections/endocrine/metabolic (306 patients, 45%), muscles/bone/skin (268 patients, 39.4%), upper gastrointestinal (220 patients, 32.3%), and neurological (204 patients, 30%). In terms of the number of categories affected, 496 patients (72.3%) and 185 patients (27%) had 1 to 5 and 6 to 10 organs/systems affected, respectively. One patient was affected in 11 of the 13 categories.

The median follow-up after discharge was 3.1 years (IQR, 1.5 to 5.1 years), and by the end of the study, 78 patients (11.4%) had died. The overall mortality rate was  $3.28 \times 100$  p-y, almost 20 times higher (95% confidence interval [95% CI], 14 to 28) than the age-adjusted mortality of the general population (SMR = 0.16, 95% CI, 0.13 to 0.21). The median age at death was 47.5 years (IQR, 41 to 55 years), and the leading cause of death was liver related (representing 29% of the cases). Mortality rates and distribution of the

**Table 1.** Characteristics of 686 Alcohol-Dependent Patients Admitted for Detoxification Between 1999 and 2008 in Metropolitan Barcelona, Spain

	Total N = 686 n (%)
Male	547 (79.7)
Age (years) (median [IQR])	43.5 [37.8 to 50.4]
Year of admission (median [IQR])	2005.5 [2003.4 to 2007.3]
Alcohol and drug use characteristics at admission	
Duration of alcohol consumption (years) (median [IQR]) (n = 234)	18 [11 to 24]
Alcohol consumption (g/d) (median [IQR]) (n = 651)	200 [120 to 280]
Antecedent of injecting drug use (n = 681)	134 (19.7)
Cocaine use (n = 609)	51 (8.4)
Treatment with methadone (n = 654)	60 (9.2)
Comorbidity at admission according to CIRS-SA* (n = 682)	
Total score (median [IQR])	8 [6 to 11]
Number of categories affected (median [IQR])	4 [4 to 6]
Number of categories with a score $\geq 3$ (median [IQR])	1 [0 to 2]
Severity index in tertiles	
$\leq 1.67$	284 (41.6)
1.67 to 2.0	221 (33.9)
$>2.0$	167 (24.5)

IQR, interquartile range.  
\*CIRS-SA, Cumulative Illness Rating Scale—Substance Abuse. Total score includes values from 0 to 5; Number of categories includes values from 0 to 13; severity index = total score divided by number of categories affected.

**Table 2.** Outcomes of Interest in 686 Alcohol-Dependent Patients Followed-Up Between 1999 and 2008

	Total N = 686 n (%)
Total years of follow-up (p-y)	2,379
Median of follow-up (years) [IQR]	3.1 [1.5 to 5.1]
Deaths	78 (11.4)
Mortality rate ( $\times 100$ p-y)	3.28
Age at death (median [IQR])	47.5 [41 to 55]
Causes of death (n = 75)	
Liver related	22 (29.3)
Neoplasia	14 (18.7)
Cardiovascular	12 (16.0)
Nonnatural	9 (12.0)
Infections	8 (10.7)
Other	10 (13.3)

IQR, interquartile range; p-y, person-years.

leading causes of death are presented in Table 2. The amount of daily alcohol consumption and duration of alcohol use disorder were similar in patients who died during follow-up and those who did not. However, an antecedent of injection drug use and being in treatment with methadone at admission occurred significantly more often ( $p < 0.001$ ) in those who died (Table 3). With respect to medical comorbidity at admission, the median number of organs/systems affected in patients who died during follow-up was 11 (IQR, 7 to 13), which is significantly higher than what we observed in patients who did not (8 [IQR, 6 to 10]),  $p < 0.001$ .

Figure 1 shows the survival curves after admission for treatment and the probability of survival as a function of the severity of comorbidity at admission. Overall, 20% (95% CI, 16 to 27%) of patients would be expected to die within

10 years after treatment (Fig. 1A). However, survival estimates for those within the highest strata of medical comorbidity (CIRS-SA  $> 2$ ) were significantly lower than those observed for patients with mild or moderate comorbidity (log rank test,  $p < 0.001$ ) (Fig. 1B). Overall, the median survival time for patients with severe comorbidity at admission was 8 years.

Table 4 shows the variables analyzed as predictors of death. In the univariate analysis, age, being in treatment with methadone at admission, and severe medical comorbidity were associated with increased risk of death. In the multivariate analysis, severe comorbidity (CIRS-SA  $> 2$ ) (hazard ratio [HR], 5.51; 95% CI, 3.02 to 10.07) and being in treatment with methadone (HR, 2.60; 95% CI, 1.50 to 4.51) were independent risk factors for death.

### DISCUSSION

Alcoholism is a systemic disease with high morbidity and mortality rates (Fierro et al., 2008; Rehm et al., 2003; Room et al., 2005). Medical complications of alcohol use disorders are related to EtOH toxicity in target organs; the accumulation of metabolic byproducts of alcohol, which can increase the risk of malignant diseases; and progressive deterioration, which is associated with many causes of death.

This cohort, which comprised middle-aged patients from urban areas, possessed some medical comorbidities and clinical outcomes not previously reported in Spain (Gual et al., 2004; Jarque-Lopez et al., 2001; Montero Perez-Barquero et al., 2001). The cohort was composed of heavy-drinking individuals with long-standing alcohol use disorders who were routinely interviewed for additional drug abuse; almost 9% were regular cocaine users at admission for inpatient

**Table 3.** Baseline Characteristics of 686 Alcohol-Dependent Patients According to the Vital Status at the End of Study

	Alive N = 608 n (%)	Dead N = 78 n (%)	p-Value
Male	482 (79.3)	65 (83.3)	0.401
Age (years) (median [IQR])	43.2 [37.5 to 50.1]	46.2 [39.1 to 52.8]	0.229
Alcohol and drug use characteristics at admission			
Duration of alcohol consumption (years) (n = 234)	18 [10 to 24]	18 [14 to 23.5]	0.873
Alcohol consumption (g/d) (median [IQR]) (n = 651)	200 [120 to 280]	200 [120 to 300]	0.697
Antecedent of injecting drug use (n = 681)	106 (17.5)	28 (36.4)	0.000
Cocaine use (n = 609)	47 (8.8)	4 (5.3)	0.310
Treatment with methadone (n = 654)	44 (7.6)	16 (20.5)	0.000
Comorbidity at admission according to CIRS-SA <sup>a</sup> (n = 682)			
Total score (median [IQR])	8 [6 to 10]	11 [7 to 13]	0.000
Total number of categories affected (median [IQR])	4 [3 to 6]	5 [4 to 6]	0.068
Number of categories with a score $\geq 3$ (median [IQR])	1 [0 to 1]	2 [1 to 2]	0.000
Severity index in tertiles			
$\leq 1.67$	269 (44.5)	15 (19.5)	0.000
1.67 to 2.0	206 (34.0)	25 (32.5)	
$> 2.0$	130 (21.5)	37 (48.1)	

IQR, interquartile range.

<sup>a</sup>CIRS-SA, Cumulative Illness Rating Scale—Substance Abuse. Total score includes values from 0 to 5; Number of categories includes values from 0 to 13; severity index = total score divided by number of categories affected.

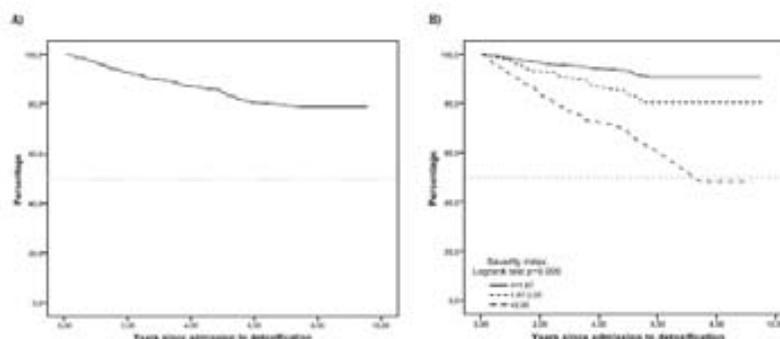


Fig. 1. (A) Survival of alcohol-dependent patients admitted for detoxification between 1999 and 2008 in metropolitan Barcelona, Spain. (B) Survival of alcohol-dependent patients according to the severity of comorbidity at admission for treatment.

Table 4. Predictors of Death (Cox Regression) in 686 Alcohol-Dependent Patients Admitted for Detoxification Between 1999 and 2008

	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	p-Value	HR	95% CI	p-Value
Gender						
Male	1.40	0.77 to 2.54	0.27			
Female	1					
Age at admission, 5 years	1.12	<b>1.00 to 1.25</b>	<b>0.05</b>			
Year of admission	0.97	0.87 to 1.09	0.63			
Duration of alcohol consumption	1.00	0.99 to 1.01	0.96			
Alcohol consumption (g/d)	1.00	0.99 to 1.01	0.99			
Cocaine use at admission						
No	1					
Yes	0.61	0.22 to 1.68	0.34			
Treatment with methadone						
No	1			1		
Yes	2.67	<b>1.54 to 4.63</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.60</b>	<b>1.50 to 4.51</b>	<b>0.001</b>
CIRS-SA severity index in tenths						
≤ 1.67	1			1		
1.67 to 2.00	2.28	<b>1.20 to 4.33</b>	<b>0.01</b>	<b>2.18</b>	<b>1.15 to 4.14</b>	<b>0.017</b>
>2.00	5.63	<b>3.08 to 10.27</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>5.51</b>	<b>3.02 to 10.07</b>	<b>&lt;0.001</b>

CI, confidence interval; CIRS-SA, Cumulative Illness Rating Scale—Substance Abuse; HR, hazard ratio; statistically significant in bold ( $p < 0.05$ ).

treatment of alcohol dependence, and 9% were in a methadone maintenance program. Previous studies found that 17 to 20% of alcohol-dependent patients use illegal drugs (Gual et al., 2009; Hedden et al., 2010; Lahmek et al., 2009), but to our knowledge, the impact of alcoholism and additional drug abuse on medical comorbidity and survival has not been established.

Although the patients in this study were long-standing drinkers who continued to use alcohol heavily, we observed that the overall medical comorbidity, as measured by the CIRS-SA at admission, was mild or moderate when it was characterized by the severity of medical complications, the number of organs affected, or the total score. A study of alcohol-dependent patients in treatment that measured comorbidity using the Charlson index found that 69% of individuals presented with at least 1 chronic disease and 40% presented with a serious comorbid disease (Lahmek et al., 2009). Other studies that described

medical comorbidity in alcohol-dependent patients in treatment reported that 50% presented with alcohol-related diseases and 25% had unrelated illnesses, although they were of mild or moderate severity in the majority of cases (Shaw et al., 1998).

It is widely recognized that liver disease is one of the most frequent medical complications of alcohol use disorder (Mueller et al., 2009; Zakhari and Li, 2007). According to the medical comorbidity measured by the CIRS-SA, daily alcohol consumption over the previous 5 years implies that liver disease is already present, irrespective of other clinical and biochemical parameters of liver disease. Moreover, infections with hepatitis B virus and hepatitis C virus are also included in the same hepatic category. The prevalence of hepatitis C virus infection in this study (23%; data not shown) was higher than that reported previously in alcohol-dependent patients (Lahmek et al., 2009; Shaw et al., 1998). This difference is likely due to the fact that 20% of alcohol-dependent

patients in this series had an antecedent of injection drug use prior to admission.

The respiratory system was the second most frequently affected category in patients in this study. The CIRS-SA includes tobacco smoking as a medical comorbidity in the respiratory category, and the prevalence of tobacco smokers in this cohort was 86.5% (data not shown). It should be noted that the frequency of tobacco smoking in patients with alcohol use disorders is extremely high (Gual et al., 2009; Hurt et al., 1996; Lahmek et al., 2009; Shaw et al., 1998).

Regarding the impact on the cardiovascular system, comorbidity as measured by the CIRS-SA includes conditions such as hypercholesterolemia and hypertension that are highly prevalent in alcoholic patients. In fact, it has been hypothesized that 5 to 30% of hypertension in the general population is attributable to alcohol abuse, and that alcohol consumption itself increases blood pressure in a dose-response relationship (Klatsky, 2004).

In this study, almost 10% of patients with severe alcohol use disorders were HIV positive, which is higher than what was reported in a previous study (Lahmek et al., 2009). There have been reports about the causal relationship between alcohol abuse and HIV infection (Howe et al., 2011; Shuper et al., 2010), and a correlation between the intensity of alcohol consumption and the risk of sexual transmission of HIV infection was described recently (Zakhari and Li, 2007). Cross-sectional studies analyzing associations between HIV infection and alcohol have reported that close to 50% of HIV-positive patients drink alcohol, and that up to 20% have alcohol use disorders (Bryant, 2006).

Patients in this study showed a cumulative mortality (11% at 3 years of follow-up) that is higher than that was found in a previous study (Feuerlein et al., 1994; Finney and Moos, 1991; Mann et al., 2005). Feuerlein and colleagues (1994) reported that 7.6% of alcohol-dependent subjects died within 4 years of follow-up. Among alcohol-dependent individuals treated as outpatients, a cumulative mortality of 19.3% at 16 years has been described (Timko et al., 2006). In Spain, previous studies have reported that 7.6 and 32.1% of alcohol-dependent individuals followed up in outpatient clinics died within 5 and 20 years, respectively, after beginning treatment (Gual et al., 2009).

To our knowledge, there is scarce clinical information regarding the risk of death in alcohol-dependent patients stratified by the severity of medical comorbidity. Our study found significant differences between the severity of medical comorbidity and survival. In fact, the survival of alcohol-dependent patients was clearly lower among those who were in poorer clinical condition, which supports the idea that alcoholism should be identified and treated early in the course of the disease. In turn, the increased mortality is in contrast with the mild-to-moderate medical comorbidity upon admission for treatment; this apparent discrepancy may be explained by excess mortality in those with severe organ/system damage, which reinforces the necessity of early assessment of comorbidities and the treatment of alcoholism.

We found that liver disease was the most frequent cause of death; this finding is consistent with those reported previously for alcohol-dependent patients (Timko et al., 2006). However, some studies found that the primary cause of death was cardiovascular disease (Mann et al., 2005), which could be explained by the criteria used to select the population at risk or by the criteria for entry into treatment, which might occasionally exclude alcohol-dependent patients with severe organic disease or those who abuse illegal drugs.

With respect to predictors of premature death, this study shows that severity of the medical comorbidity and being in treatment with methadone were the 2 risk factors associated with an increased risk of death. Being in opioid-substitution therapy is a surrogate of heroin dependence, and this in turn is associated with an increased risk of some chronic conditions. Alternatively, the increased risk of death in alcohol-dependent patients taking methadone could be explained by the combined effect of both methadone and alcohol as depressors of the central nervous system.

Several limitations of our study should be mentioned. First, patients were not evaluated for psychiatric comorbidity, cognitive deficits, or social functioning, which could have aided in the interpretation of some clinical outcomes and causes of death. Second, this study did not analyze changes in patterns of alcohol consumption over time; remissions of the disease and repeated alcohol treatment could have modified the mid-term survival of patients with alcohol use disorders. Third, patients were admitted for treatment primarily because of the severity of their alcohol use disorder; therefore, they were not representative of the overall population of alcohol abusers in the community. In fact, alcohol dependence is an undertreated disease, and the majority of alcoholic patients do never experience disease-specific treatment. In this sense, results from our sample of patients are quite restricted to those seeking treatment and allow only limited generalization.

In conclusion, our data provide an update on medical morbidity that is relevant to primary-care physicians and specialists involved in the diagnosis and treatment of alcohol use disorders. The assessment of comorbidity with easy-to-perform clinical indices can address disorders that are responsible for a large proportion of the healthcare burden and facilitate the study of differences among subgroups of patients.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This work was partially funded by grants from Ministry of Science and Innovation, Spain (grants RD06/001, RD06/006 and PI07/0342), the Agency for Management of University and Research Grants—AGAUR (grant 2008 BE-2 00269) and Ministry of Health (grant EC11-042). No conflict of interest. This work has been made possible by the collaboration of Mortality Register, Institute of Health Studies, Department of Health, Government of Catalonia.

## REFERENCES

- American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM IV-TR). Government Printing Office, Washington, DC.
- Bonacini M (2011) Alcohol use among patients with HIV infection. *Ann Hepatol* 10:502-507.
- Bryant KJ (2006) Expanding research on the role of alcohol consumption and related risks in the prevention and treatment of HIV/AIDS. *Subst Use Misuse* 41:1465-1507.
- Castillo C, Balbena A, Serras E, Torrens M, Lopez-Colomes JL, Martinez MA, Poltínska B (2004) Medical assessment in drug addicts: reliability and validity of the Cumulative Illness Rating Scale (Substance Abuse version). *Eur Addict Res* 10:112-117.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373-383.
- Cook RT (1998) Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system—a review. *Alcohol Clin Exp Res* 22:1927-1942.
- Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2009) Observatorio Español sobre Drogas (OED). Informe 2009. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España, Madrid. Available at: <http://www.pnd.mec.es/Categoria2/observa/od/home.htm>. Accessed May 25, 2011.
- Feuerlein W, Kufner H, Flohrschütz T (1994) Mortality in alcoholic patients given inpatient treatment. *Addiction* 89:841-849.
- Fierro I, Ochou R, Yanez JL, Valdeñana JC, Alvarez FJ (2008) Alcohol-related mortality and premature death in Spain between 1999 and 2004. *Med Clin (Barc)* 131:10-13.
- Finney JW, Moos RH (1991) The long-term course of treated alcoholism: I. Mortality, relapse and remission rates and comparisons with community controls. *J Stud Alcohol* 52:44-54.
- Fudalej S, Bohmert A, Austin K, Bany K, Blow F, Ilgen M (2010) Predictors of injury-related and non-injury-related mortality among veterans with alcohol use disorders. *Addiction* 105:1759-1766.
- Groll DL, To T, Bombardier C, Wright JG (2005) The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol* 58:595-602.
- Gual A, Bravo F, Lligona A, Colom J (2009) Treatment for alcohol dependence in Catalonia: health outcomes and stability of drinking patterns over 20 years in 850 patients. *Alcohol Alcohol* 44:409-415.
- Gual A, Lligona A, Costa S, Segura L, Colom J (2004) Long term impact of treatment in alcoholics. Results from a 10-year longitudinal follow-up study of 850 patients. *Med Clin (Barc)* 123:364-369.
- Guàrdia AM, Espelt A, Castellano Y, Bartolomé M, Villalón JR, Domingo-Salvany A, Brugul MT (2011) Impact of alcohol use disorder on mortality: are there age and gender differences? *Gac Sanit* 25:385-390.
- Hedden SL, Martins SS, Makolm RJ, Floyd L, Cavanaugh CE, Latimer WW (2010) Patterns of illegal drug use among an adult alcohol dependent population: results from the National Survey on Drug Use and Health. *Drug Alcohol Depend* 106:119-125.
- Howe CJ, Cole SR, Ostrow DG, Mehta SH, Kirk GD (2011) A prospective study of alcohol consumption and HIV acquisition among injection drug users. *AIDS* 25:221-228.
- Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, Gomez-Dahl L, Kotike TE, Moore RM, Melton LJ III (1996) Mortality following inpatient addiction treatment. Role of tobacco use in a community-based cohort. *JAMA* 275:1097-1103.
- Jaque-Lopez A, Gonzalez-Reimers E, Rodriguez-Moreno F, Santolúria-Fernandez F, Lopez-Lizola A, Ron-Vilamajo R, Espinosa-Villarmal JG, Martínez-Riera A (2001) Prevalence and mortality of heavy drinkers in a general medical hospital unit. *Alcohol Alcohol* 36:335-338.
- Klatsky AL (2004) Alcohol-associated hypertension: when one drinks makes a difference. *Hypertension* 44:805-806.
- Lahmek P, Berlin I, Michel L, Berghout C, Meurier N, Aubin JJ (2009) Determinants of improvement in quality of life of alcohol-dependent patients during an inpatient withdrawal programme. *Int J Med Sci* 6:160-167.
- Li TK, Yin SJ, Crabb DW, O'Connor S, Ramchandani VA (2001) Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 25:136-144.
- Linn BS, Linn MW, Gurel L (1968) Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 16:622-626.
- Mann K, Schafer DR, Langle G, Ackermann K, Croissant B (2005) The long-term course of alcoholism, 5, 10 and 16 years after treatment. *Addiction* 100:797-805.
- Mattinson C, Bogren M, Ojehagen A, Nordstrom G, Horstmann V (2011) Mortality in alcohol use disorder in the Lundby Community Cohort-A 50 year follow-up. *Drug Alcohol Depend* 118:141-147.
- Montero Perez-Barquero M, Vega Reyes JA, de la Fuente Dader B, Sanchez Guajo P (2001) Survival outcome in chronic alcoholism: a 10 year follow-up study. *Med Clin (Barc)* 117:281-284.
- Mueller S, Millonig G, Seitz HK (2009) Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol* 15:3462-3471.
- Rehm J, Gmel G, Sempos CT, Trevisan M (2003) Alcohol-related morbidity and mortality. *Alcohol Res Health* 27:39-51.
- Rivas I, Martínez E, Sanvisens A, Bolao F, Tor J, Torrens M, Pujol R, Fuster D, Rey-Joly C, Muñoz A, Muga R (2010) Hepatitis B virus serum profiles in injection drug users and rates of immunisation over time in Barcelona: 1987-2006. *Drug Alcohol Depend* 110:234-239.
- Room R, Babor T, Rehm J (2005) Alcohol and public health. *Lancet* 365:519-530.
- Sanvisens A, Rivas I, Bolao F, Tor J, Roson B, Rey-Joly C, Muga R (2011) Gender and liver, nutritional and metabolic alterations of severe alcoholism: a study of 480 patients. *Med Clin (Barc)* 137:49-54.
- Schuckit MA (2009) Alcohol-use disorders. *Lancet* 373:492-501.
- Shaw GK, Waller S, Latham CJ, Dunn G, Thomson AD (1998) The detoxification experience of alcoholic in-patients and predictors of outcome. *Alcohol Alcohol* 33:291-303.
- Shuper PA, Neuman M, Kanteres F, Balnana D, Johachi N, Rehm J (2010) Causal considerations on alcohol and HIV/AIDS—a systematic review. *Alcohol Alcohol* 45:159-166.
- Subdirecció General de Drogodependències, Generalitat de Catalunya (2010) Sistema d'Informació sobre Drogodependències a Catalunya. Available at: <http://www.apb.es/quifem/docs/udh/>. Accessed May 25, 2011.
- Timko C, DeBenedetti A, Moos BS, Moos RH (2006) Predictors of 16-year mortality among individuals initiating help-seeking for an alcoholic use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 30:1711-1720.
- de Wit M, Zilberberg MD, Boehmler JM, Bearman GM, Edmond MB (2011) Outcomes of patients with alcohol use disorders experiencing healthcare-associated infections. *Alcohol Clin Exp Res* 35:1368-1373.
- World Health Organization (2007) International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems, 10th Revision. World Health Organization, Geneva.
- Zakhari S, Li TK (2007) Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 46:2032-2039.

**5. DIFUSIÓN, IMPACTO Y  
BIBLIOMETRÍA**

## **5. Difusión, impacto y bibliometría**

Los diferentes trabajos desarrollados en la presente Tesis Doctoral se han difundido a la comunidad científica y a la sociedad por distintos canales. En este apartado, se citan las actividades de difusión que se han realizado y se resume el impacto de los artículos científicos publicados, según los datos disponibles en Journal Citation Reports<sup>®</sup>, a diciembre 2013.

### **1) Tuberculosis en alcohólicos y usuarios de drogas.**

Este trabajo fue presentado en diferentes sesiones y conferencias de carácter científico que se enumeran a continuación:

1. Rivas I, Sanvisens A, Tor J, Muga R, Latorre I, Domínguez J  
Detection of latent tuberculosis in drug addicts: a comparison of a whole blood interferon-gamma assay and the tuberculin test.  
Nida International Forum 2007  
Quebec, Canadá, 15-18 Junio, 2007
2. Rivas I, Latorre I, Sanvisens A, Martínez E, Serra I, Domínguez J, Tor J, Muga R  
Diagnóstico *in vitro* de tuberculosis latente mediante técnicas de detección de gamma-interferón en usuarios de drogas.  
XXIX Congreso Nacional de la SEMI  
La Coruña, 19-22 Noviembre 2008
3. Rivas I, Muga R.  
Alternativas al PPD/Mantoux. Test *in vitro* para el diagnóstico de infección por *mycobacterium tuberculosis* (MT)  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Badalona, Noviembre 2006

Por otro lado, desde su publicación, el estudio de Rivas et al., ha formado parte de tres revisiones sistemáticas del tema y meta-análisis:

1. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A  
Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis.  
Chest 2010;137:952-68
2. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ, Huang L, Hopewell PC, Pai M.  
Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis.  
J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;56:230-8.
3. Santin M, Muñoz L, Rigau D.  
Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis.  
PLoS One. 2012;7(3):e32482.

El estudio de Rivas et al., también fue motivo de una reseña en la revista de divulgación científica de la Universitat Autònoma de Barcelona UAB divulga.

Rivas I.

Noves tècniques per a la detecció de la tuberculosi latent.

En: UAB divulga ISSN 2014-6388

Marzo 2010, Universitat Autònoma de Barcelona

Disponible en:

<http://www.uab.es/servlet/Satellite?cid=1096481464166&pagename=UABDivulga%2FPage%2FTemplatePageDetallArticleInvestigar&param1=1268293671738>

A nivel bibliométrico, el artículo publicado en la revista *Epidemiology and Infection* ha sido citado en numerosas ocasiones. La revista está situada en el primer cuartil (Q1) de la categoría de *Public, Environmental & Occupational Health*.

## 2) Hepatitis B en usuarios de drogas.

Este trabajo fue presentado en diferentes sesiones y conferencias de carácter científico que se enumeran a continuación:

1. Muga R, Rivas I, Bolao F, Martínez E, Sanvisens A, Fuster D, Torrens M, Tor J  
Variation rates and changes in markers of hepatitis B virus infection and vaccination in injection drug users, 1987-2006.  
2009 NIDA International Forum  
Reno, EE.UU., 19-23 Junio, 2009
2. Hurtado I, Sanvisens A, Pérez-Hoyos S, Alastrue I, Muga R  
Evolución temporal de la infección y vacunación de Hepatitis B entre de Usuarios de drogas inyectadas ,1987-2007.  
XXVII Congreso de la Sociedad Española de Epidemiología  
Zaragoza, 28-30 Octubre, 2009
3. Rivas I  
Infección por hepatitis B y vacunación en usuarios de drogas  
Centre Delta de Drogodependències  
Badalona, 24 Julio, 2008
4. Muga R  
Markers of hepatitis B virus infection in drug users HUGTIP  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Badalona, 6 Febrero, 2008

Así mismo, el estudio de Rivas et al., ha formado parte de un meta-análisis sobre la epidemiología del VHB y VHC a nivel mundial publicado en una revista de referencia como *The Lancet*, siendo una

de las 2 únicas referencias españolas aparecidas en la revisión sistemática de la literatura:

Nelson P, Bradley MM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L.

Global epidemiology of hepatitis B and Hepatitis C in people who inject drugs. Results of systematic reviews.

Lancet 2011;378:571-83

A nivel bibliométrico, la revista *Drug and Alcohol Dependence* está situada en el segundo cuartil (Q2) de la categoría *Substance Abuse* ocupando el cuarto lugar entre 16.

### **3) Consecuencias clínicas del alcoholismo**

Son varias las sesiones y conferencias a congresos que se han derivado de l estudio de la comorbilidad médica y mortalidad en pacientes con trastorno por abuso de alcohol:

1. Martínez E, Bolao F, Fuster D, Tor J, Roson B, Pujol R, Rey-Joly C, Muga R.

Perfil clínico de pacientes con dependencia alcohólica en dos hospitales de Barcelona. Principales alteraciones metabólicas, nutricionales y hepáticas en una serie de 480 casos.

XXIX Congreso Nacional SEMI

La Coruña, 19-22 Noviembre 2008

2. Rivas I.

Gender differences in metabolic, nutritional and liver complications of alcoholism.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol Badalona, 21 Octubre 2008

3. Rivas I, Bolao F, Sanvisens A, Martínez E, Tor J, Fuster D, Muga R.

Survival of patients with alcohol-dependence syndrome in Barcelona, Spain.

2010 NIDA International Forum

Scottsdale, EE.UU., 11-15 June 2010

4. Rivas I.  
Alcoholismo.  
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Badalona, 2 Febrero 2010
  
5. Rivas I, Bolao F, Sanvisens A, Fuster D, Martínez E, Tor J, Muga R.  
Pronóstico del alcoholismo grave en el area de Barcelona. 1999-2008.  
XXXVIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol  
Madrid, 7-9 abril 2011
  
6. Muga R.  
Comorbidity i risc de mort en alcoholics. Alcohol i salut. Actes de les  
seccions de l'Acadèmia.  
Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya  
9 Octubre 2012, Barcelona
  
7. Muga R, Bolao F, Sanvisens A, Fuster D, Rivas I, Pujol R, Rey-Joly C, Tor  
J.  
Cardiovascular risk factors and mid-term mortality of alcohol dependent  
patients.  
XXXI World Congress of Internal Medicine  
Santiago de Chile, 11-15 Noviembre 2012

El trabajo "*Género y alteraciones hepáticas, nutricionales y metabólicas del alcoholismo grave. Estudio de 480 pacientes en el área de Barcelona*" publicado en la revista Medicina Clínica en 2010, fue motivo de una editorial en la misma revista:

Gonzalez E, Santolaria F.

Repercusiones orgánicas del consumo de alcohol: diferencias entre hombres y mujeres.

Med Clin 2011;137:66-67.

En relación al artículo "Impact of medical comorbidity and risk of death in 680 patients with alcohol-use disorders." publicado en *Alcoholism Clinical and Experimental Research* en 2013, ha sido incluido en un metanálisis reciente sobre mortalidad en alcohólicos.

Roerecke M, Rhem J.

Alcohol use disorders and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2013;108:1562-78

Así mismo, fue motivo de una reseña en la revista de divulgación científica de la Universitat Autònoma de Barcelona UAB divulga.

Rivas I.

Impacto de las enfermedades asociadas al abuso de alcohol y riesgo de muerte prematura.

En: UAB divulga ISSN 2014-6388

Noviembre 2013, Universitat Autònoma de Barcelona

Disponible en:

<http://www.uab.cat/servlet/Satellite?cid=1096481466568&pagename=UABDivulga%2FPage%2FTemplatePageDetallArticleInvestigar&param1=1345661805551>

y también de una publicación en la prensa digital con difusión en distintos canales digitales:

La mortalidad de los pacientes con alcoholismo severo es 20 veces superior a la general.

Europapress, 17 julio 2013

Disponible en:

<http://www.europapress.es/catalunya/noticia-mortalidad-pacientes-alcoholismo-severo-20-veces-superior-general-20130717143256.html>

A nivel bibliométrico, la revista *Medicina Clínica* está situada en el segundo cuartil (Q2) de la categoría de *Medicine, General & Internal*.

---

La revista *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* está situada en el primer cuartil (Q1) de la categoría de *Substance Abuse*.

El desarrollo de estos dos últimos artículos y el creciente interés de los internistas en las complicaciones del alcoholismo han puesto de manifiesto la necesidad de estudios más ambiciosos que puedan dar mayor validez externa a los resultados aquí presentados. En ese sentido se han desarrollado varias iniciativas basadas en estudios multicéntricos de cohorte de pacientes con trastorno por uso de alcohol. La Red de Trastornos Adictivos (Programa Alcohol) de la RETICS (Redes y Centros de Investigación Cooperativa en Salud, Instituto de Salud Carlos III) y el Grupo de Alcohol y Alcoholismo de la SEMI (Sociedad Española de Medicina Interna) son dos ejemplos de lo anterior. Ambas plataformas pueden liderar el futuro de la investigación sobre complicaciones del alcoholismo en España en las próximas décadas. Se trata de recuperar el protagonismo de la Medicina Interna en el estudio de una enfermedad sistémica.

**6. BIBLIOGRAFÍA**

## **6. Bibliografía**

(1) Compton J, Fergusson M. Drug addiction. N Engl J Med 2003 Sep 4;349(10):975-986.

(2) Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. Informe 2011. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad Secretaría General de Política Social y Consumo; 2011. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/oed2011.pdf>

(3) O'Connor PG, Samet JH. Substance abuse: the expanding role of general internal medicine. J Gen Intern Med 2002 May;17(5):398-399.

(4) Lewis DC. The role of the generalist in the care of the substance-abusing patient. Med Clin North Am 1997 Jul;81(4):831-843.

(5) Hyman SE. Biology of addiction. In: Goldman L, Usiello D, editors. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 159-161.

(6) Lange WR, White N, Robinson N. Medical complications of substance abuse. Postgrad Med 1992 Sep 1;92(3):205-8, 211-4.

(7) Lewis DC. The role of internal medicine in addiction medicine. J Addict Dis 1996;15(1):1-17.

(8) Garcia Alegria J. The health care reality of Internal Medicine in Spain. Rev Clin Esp 2011 May;211(5):245-246.

(9) Porcel JM, Casademont J, Conthe P, Pinilla B, Pujol R, Garcia-Alegria J, et al. Core competencies in internal medicine. Rev Clin Esp 2011 Jun;211(6):307-311.

- (10) Criteria for the diagnosis of alcoholism. *Ann Intern Med* 1972 Aug;77(2):249-258.
- (11) Criteria for the diagnosis of alcoholism by the Criteria Committee, National Council on Alcoholism. *Am J Psychiatry* 1972 Aug;129(2):127-135.
- (12) Lieber CS. Alcoholism: a disease of internal medicine. *J Stud Alcohol* 1990 Mar;51(2):101-103.
- (13) Stein MD. Medical consequences of substance abuse. *Psychiatr Clin North Am* 1999 Jun;22(2):351-370.
- (14) O'Connor PG, Samet JH, Stein MD. Management of hospitalized intravenous drug users: role of the internist. *Am J Med* 1994 Jun;96(6):551-558.
- (15) Samet JH. Drug abuse and dependence. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 174-181.
- (16) Gutierrez del Rio C. Drug addiction: consumption and consequences in continuous change. *An Med Interna* 2003 Oct;20(10):501-503.
- (17) Roson B, Monte R, Gamallo R, Puerta R, Zapatero A, Fernandez-Sola J, et al. Prevalence and routine assessment of unhealthy alcohol use in hospitalized patients. *Eur J Intern Med* 2010 Oct;21(5):458-464.
- (18) Muga R, Guardiola H, Rey-Joly C. Evaluation of drug addicts with associated pathology. Clinical and therapeutic aspects of the integral attention. *Med Clin (Barc)* 2004 May 1;122(16):624-635.
-

(19) Rastegar DA, Kunins HV, Tetrault JM, Walley AY, Gordon AJ, US Society of General Internal Medicine's Substance Abuse Interest Group. 2012 Update in addiction medicine for the generalist. *Addict Sci Clin Pract* 2013 Mar 13;8:6-0640-8-6.

(20) Harries AD, Dye C. Tuberculosis. *Ann Trop Med Parasitol* 2006 Jul-Sep;100(5-6):415-431.

(21) Flynn JL, Bloom BR. Role of T1 and T2 cytokines in the response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann N Y Acad Sci* 1996 Oct 31;795:137-146.

(22) Connell DW, Berry M, Cooke G, Kon OM. Update on tuberculosis: TB in the early 21st century. *Eur Respir Rev* 2011 Jun;20(120):71-84.

(23) Alland D, Kalkut GE, Moss AR, McAdam RA, Hahn JA, Bosworth W, et al. Transmission of tuberculosis in New York City. An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiologic methods. *N Engl J Med* 1994 Jun 16;330(24):1710-1716.

(24) Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE, Jr. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991 Jun 6;324(23):1644-1650.

(25) Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989 Mar 2;320(9):545-550.

(26) Small PM, Hopewell PC, Singh SP, Paz A, Parsonnet J, Ruston DC, et al. The epidemiology of tuberculosis in San Francisco. A

population-based study using conventional and molecular methods. *N Engl J Med* 1994 Jun 16;330(24):1703-1709.

(27) Rodríguez E, Villarubia S, Díaz O, Hernández G, Te llo O. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la red nacional de vigilancia epidemiológica en 2010. Área de vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, 2012; vol. 20 nº3.

(28) Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004 Dec;4(12):761-776.

(29) Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Oct 1;174(7):736-742.

(30) Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lonnoth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health* 2009 Dec 5;9:450-2458-9-450.

(31) Jacobson JM. Alcoholism and tuberculosis. *Alcohol Health Res World* 1992;16:39-45.

(32) Szabo G. Alcohol and susceptibility to tuberculosis. *Alcohol Health Res World* 1997;21:39-41.

(33) Story A, Murad S, Roberts W, Verheyen M, Hayward AC, London Tuberculosis Nurses Network. Tuberculosis in London: the importance of homelessness, problem drug use and prison. *Thorax* 2007 Aug;62(8):667-671.

(34) Haddad MB, Wilson TW, Ijaz K, Marks SM, Moore M. Tuberculosis and homelessness in the United States, 1994-2003. *JAMA* 2005 Jun 8;293(22):2762-2766.

(35) Kim S, Crittenden KS. Risk factors for tuberculosis among inmates: a retrospective analysis. *Public Health Nurs* 2005 Mar-Apr;22(2):108-118.

(36) Zolnir-Dovc M, Poljak M, Erzen D, Sorli J. Molecular epidemiology of tuberculosis in Slovenia: results of a one-year (2001) nation-wide study. *Scand J Infect Dis* 2003;35(11-12):863-868.

(37) Thomas A, Gopi PG, Santha T, Chandrasekaran V, Subramani R, Selvakumar N, et al. Predictors of relapse among pulmonary tuberculosis patients treated in a DOTS programme in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005 May;9(5):556-561.

(38) Santha T, Garg R, Frieden TR, Chandrasekaran V, Subramani R, Gopi PG, et al. Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002 Sep;6(9):780-788.

(39) Fleming MF, Krupitsky E, Tsoy M, Zvartau E, Brazhenko N, Jakubowiak W, et al. Alcohol and drug use disorders, HIV status and drug resistance in a sample of Russian TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 May;10(5):565-570.

(40) Krupitsky EM, Zvartau EE, Lioznov DA, Tsoy MV, Egorova VY, Belyaeva TV, et al. Co-morbidity of infectious and addictive diseases in St. Petersburg and the Leningrad Region, Russia. *Eur Addict Res* 2006;12(1):12-19.

(41) Friedman LN, Sullivan GM, Bevilaqua RP, Loscos R. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Am Rev Respir Dis* 1987 Nov;136(5):1188-1192.

(42) Friedman LN, Williams MT, Singh TP, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med* 1996 Mar 28;334(13):828-833.

(43) Lonroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC Public Health* 2008 Aug 14;8:289.

(44) Dannenberg AM, Jr. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989 Mar-Apr;11 Suppl 2:S369-78.

(45) Bermudez LE, Young LS. Ethanol augments intracellular survival of *Mycobacterium avium* complex and impairs macrophage responses to cytokines. *J Infect Dis* 1991 Jun;163(6):1286-1292.

(46) Bermudez LE. Effect of ethanol on the interaction between the macrophage and *Mycobacterium avium*. *Alcohol* 1994 Mar-Apr;11(2):69-73.

(47) Mason CM, Dobard E, Zhang P, Nelson S. Alcohol exacerbates murine pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 2004 May;72(5):2556-2563.

(48) Rimland D. Mechanisms of ethanol-induced defects of alveolar macrophage function. *Alcohol Clin Exp Res* 1984 Jan-Feb;8(1):73-76.

(49) Neuman MG. Cytokines--central factors in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003;27(4):307-316.

(50) Crews FT, Bechara R, Brown LA, Guidot DM, Mandrekar P, Oak S, et al. Cytokines and alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2006 Apr;30(4):720-730.

(51) Gamble L, Mason CM, Nelson S. The effects of alcohol on immunity and bacterial infection in the lung. Med Mal Infect 2006 Feb;36(2):72-77.

(52) Moran A, Harbour DV, Teeter LD, Musser JM, Graviss EA. Is alcohol use associated with cavitary disease in tuberculosis? Alcohol Clin Exp Res 2007 Jan;31(1):33-38.

(53) Selassie AW, Pozsik C, Wilson D, Ferguson PL. Why pulmonary tuberculosis recurs: a population-based epidemiological study. Ann Epidemiol 2005 Aug;15(7):519-525.

(54) Storla DG, Yimer S, Bjune GA. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. BMC Public Health 2008 Jan 14;8:15.

(55) Lonroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. Soc Sci Med 2009 Jun;68(12):2240-2246.

(56) Fazel S, Bains P, Doll H. Substance abuse and dependence in prisoners: a systematic review. Addiction 2006 Feb;101(2):181-191.

(57) World Health Organization UNAIDS and UN Office of Drugs and Crime Policy. Guidelines for Collaborative TB and HIV Services for Injecting and Other Drug Users- An Intergrated Approach 2008. Ginebra: World Health Organization; 2008. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930_eng.pdf)

(58) Reyes J C, Robles R R, Colon HM, Marrero C A, Castillo X, Melendez M. Mycobacterium tuberculosis infection among crack and injection drug users in San Juan, Puerto Rico. P R Health Sci J 1996 Sep;15(3):233-236.

(59) Durante AJ, Selwyn PA, O'Connor PG. Risk factors for and knowledge of Mycobacterium tuberculosis infection among drug users in substance abuse treatment. Addiction 1998 Sep;93(9):1393-1401.

(60) Malotte CK, Rhodes F, Mais KE. Tuberculosis screening and compliance with return for skin test reading among active drug users. Am J Public Health 1998 May;88(5):792-796.

(61) Salomon N, Perlman DC, Friedmann P, Ziluck V, Des Jarlais DC. Prevalence and risk factors for positive tuberculin skin tests among active drug users at a syringe exchange program. Int J Tuberc Lung Dis 2000 Jan;4(1):47-54.

(62) Askarian M, Karimi A, Saadeghi-Hassanabadi A. Tuberculosis among never-jailed drug abusers. East Mediterr Health J 2001 May;7(3):461-464.

(63) Portilla J, Esteban J, Llinares R, Belda J, Sanchez-Paya J, Isabel Manso M, et al. Prevalence of chronic hidden infections in a cohort of patients in substitutive treatment with methadone. Med Clin (Barc) 2001 Mar 10;116(9):330-332.

(64) Portu JJ, Aldamiz-Etxebarria M, Agud JM, Arevalo JM, Almaraz MJ, Ayensa C. Tuberculin skin testing in intravenous drug users: differences between HIV-seropositive and HIV-seronegative subjects. Addict Biol 2002 Apr;7(2):235-241.

(65) Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis* 2009 Jan 1;48(1):72-82.

(66) Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev* 2003 Apr;16(2):209-219.

(67) Epstein MD, Schluger NW, Davidow AL, Bonk S, Rom WN, Hanna B. Time to detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum culture correlates with outcome in patients receiving treatment for pulmonary tuberculosis. *Chest* 1998 Feb;113(2):379-386.

(68) Wang W, Xiao H, Lu L. Case-control retrospective study of pulmonary tuberculosis in heroin-abusing patients in China. *J Psychoactive Drugs* 2006 Jun;38(2):203-205.

(69) Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 1979 Mar;139(3):337-339.

(70) Perez-Perdomo R, Perez-Cardona CM. An epidemiological review of tuberculosis in the Puerto Rican population. *P R Health Sci J* 1999 Jun;18(2):117-122.

(71) Sanchez-Carbonell X, Vilaregut A. A 10-year follow-up study on the health status of heroin addicts based on official registers. *Addiction* 2001 Dec;96(12):1777-1786.

(72) Muga R, Ferreros I, Langohr K, de Ollalla PG, Del Romero J, Quintana M, et al. Changes in the incidence of tuberculosis in a cohort of HIV-seroconverters before and after the introduction of HAART. *AIDS* 2007 Nov 30;21(18):2521-2527.

(73) Calpe JL, Chiner E, Marin-Pardo J, Calpe A, Armero V. Impact of the human immunodeficiency virus on the epidemiology of tuberculosis in area 15 of the Valencian community in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004 Oct;8(10):1204-1212.

(74) Balanzo J. Enriquez J. Hepatitis B. 1ª ed. Barcelona: ICG Marge; 2007.

(75) de la Fuente L, Brugal MT, Domingo-Salvany A, Bravo MJ, Neira-Leon M, Barrio G. More than thirty years of illicit drugs in Spain: a bitter story with some messages for the future. *Rev Esp Salud Publica* 2006 Sep-Oct;80(5):505-520.

(76) Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis* 2010 Feb;14(1):1-21, vii.

(77) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004 Mar;11(2):97-107.

(78) Mast E., Mahoney F., Kane M., Margolis H. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., editor. *Vaccines*. 4ª ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2004. p. 299-337.

(79) Santana Rodriguez OE, Male Gil ML, HernandezSantana JF, Liminana Canal J M, Martin Sanchez A M. Prevalence of serologic markers of HBV, HDV, HCV and HIV in non-injection drug users compared to injection drug users in Gran Canaria, Spain. *Eur J Epidemiol* 1998 Sep;14(6):555-561.

(80) Miró J.M., García-Alcaide F., Moreno-Camacho. A, Gatell J.M. Complicaciones infecciosas en los usuarios de drogas por vía

parenteral. In: Rodés J. GJ, editor. Medicina Interna. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 1600-1618.

(81) Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S6-9.

(82) 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* 2008 Nov 15;372(9651):1733-1745.

(83) 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. *Lancet* 2011 Aug 13;378(9791):571-583.

(84) Lange WR, Ball JC, Pfeiffer MB, Snyder FR, Cone EJ. The Lexington addicts, 1971-1972: demographic characteristics, drug use patterns, and selected infectious disease experience. *Int J Addict* 1989 Jul;24(7):609-626.

(85) Kuo I, Sherman SG, Thomas DL, Strathdee SA. Hepatitis B virus infection and vaccination among young injection and non-injection drug users: missed opportunities to prevent infection. *Drug Alcohol Depend* 2004 Jan 7;73(1):69-78.

(86) Sanvisens A, Rivas I, Faure E, Munoz T, Rubio M, Fuster D, et al. Characteristics of heroin dependent patients admitted to a methadone treatment program. *Med Clin (Barc)* 2013 Jan 18. pii: S0025-7753(12)00959-1

(87) Matthews G. DG. The epidemiology of HIV and viral hepatitis co-infection. In: Cowie B., Dore G., Sasadeusz J., editor. *HIV and*

---

viral hepatitis: a guide for clinical management. 4th ed. Darlinghurst, NSW: Australasian Society for HIV Medicine; 2010. p. 5-12.

(88) Witt MD, Lewis RJ, Rieg G, Seaberg EC, Rinaldo CR, Thio CL. Predictors of the isolated hepatitis B core antibody pattern in HIV-infected and -uninfected men in the multicenter AIDS cohort study. *Clin Infect Dis* 2013 Feb;56(4):606-612.

(89) Quaglio G, Lugoboni F, Vento S, Lechi A, Accordini A, Bossi C, et al. Isolated presence of antibody to hepatitis B core antigen in injection drug users: do they need to be vaccinated? *Clin Infect Dis* 2001 May 15;32(10):E143-4.

(90) Vallejo F, Toro C, de la Fuente L, Brugal MT, Barrio G, Soriano V, et al. Hepatitis B vaccination: an unmet challenge in the era of harm reduction programs. *J Subst Abuse Treat* 2008 Jun;34(4):398-406.

(91) Salleras L, Bruguera M, Taberner JL, Dominguez A, Batalla J, Buti M, et al. Effectiveness of the mass antihepatitis B program in preadolescents in Catalonia. *Med Clin (Barc)* 2003; 121 Suppl 1:79-82.

(92) de la Torre J, Esteban R. Implementing universal vaccination programmes: Spain. *Vaccine* 1995;13 Suppl 1:S72-4.

(93) Baral S, Sherman SG, Millson P, Beyrer C. Vaccine immunogenicity in injecting drug users: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2007 Oct;7(10):667-674.

(94) Rodriguez C, Castilla J, del Romero J, Lillo A, Puig ME, Garcia S. Prevalence of hepatitis B virus infection and needs of vaccination in high risk populations. *Med Clin (Barc)* 2003 Nov 22;121(18):697-699.

(95) Tseng FC, O'Brien TR, Zhang M, Kral AH, Ortiz-Conde BA, Lorvick J, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus and hepatitis B virus among San Francisco injection drug users, 1998 to 2000. *Hepatology* 2007 Sep;46(3):666-671.

(96) Lugoboni F, Quaglio G, Civitelli P, Mezzelani P. Bloodborne viral hepatitis infections among drug users: the role of vaccination. *Int J Environ Res Public Health* 2009 Jan;6(1):400-413.

(97) O'Connor PG. Alcohol abuse and dependence. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 167-173.

(98) Pares A, Caballeria J. Patología orgánica. En: *Monografía alcohol. Adicciones* 2002;14(Suplemento 1):155-174.

(99) Bagnardi V, Langiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health* 2001;25(4):263-270.

(100) Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction* 1999 Oct;94(10):1551-1573.

(101) Iacovoni A, De Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010 Dec;11(12):884-892.

(102) Klatsky AL. Alcohol-associated hypertension: when one drinks makes a difference. *Hypertension* 2004 Dec;44(6):805-806.

(103) Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011 Jan 25;57(4):427-436.

---

(104) Emberson JR, Shaper AG, Wannamethee SG, Morris RW, Whincup PH. Alcohol intake in middle age and risk of cardiovascular disease and mortality: accounting for intake variation over time. *Am J Epidemiol* 2005 May 1;161(9):856-863.

(105) Gunzerath L, Faden V, Zakhari S, Warren K. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism report on moderate drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2004 Jun;28(6):829-847.

(106) National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. State of the science report on the effects of moderate drinking. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2003. Disponible en:  
<http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/ModerateDrinking-03.htm>

(107) Lindberg ML, Amsterdam EA. Alcohol, wine, and cardiovascular health. *Clin Cardiol* 2008 Aug;31(8):347-351.

(108) Guardia Serecigni J. Is alcohol really good for health? *Adicciones* 2008;20(3):221-235.

(109) Climent B, Gago N, Llerena G, Gonzalez V. Patología médica asociada al consumo perjudicial de alcohol. En: Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Socidrogalcohol; 2012.p. 181-218.

(110) Guardia J, Jimenez MA, Pascual M, Flores G, Contel M. Alcoholismo. 2ª ed. Barcelona: Socidrogalcohol; 2008.

(111) Schiff ER, Ozden N. Hepatitis C and alcohol. *Alcohol Res Health* 2003;27(3):232-239.

(112) Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011 Nov;141(5):1572-1585.

---

(113) Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe. London: Institute of alcohol studies; 2006.

(114) H appel KI , N elson S . A lcohol, immunosuppression, a nd t he lung. Proc Am Thorac Soc 2005;2(5):428-432.

(115) World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health. Ginebra: Department of Mental Health and Substance Abuse ;2011. Disponible en:

[http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/en/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/)

(116) Roerecke M, Rehm J. Alcohol use disorders and mortality: a systematic review and meta-analysis. A ddiction 2 013 Sep;108(9):1562-1578.

(117) G uitart A M, E spelt A , C astellano Y , B artroli M , V illalbi J R, Domingo-Salvany A, e t a l. Im pact of alcohol u se d isorder o n mortality: are there age and gender differences? Gac Sanit 2011 Sep-Oct;25(5):385-390.

(118) Villalbi JR, Brugal MT. Epidemiología del consumo de alcohol y de sus consecuencias e n l a salud. En: Monografía sobre el alcoholismo. Barcelona: Socidrogalcohol; 2012.p. 43-47.

(119) F udalej S, B ohnert A, Au stin K , B arry K , B low F , I lgen M . Predictors of injury-related a nd n on-injury-related m ortality a mong veterans w ith a lcohol u se d isorders. A ddiction 20 10 Oct;105(10):1759-1766.

(120) Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry 1998 Jul;173:11-53.

(121) M oos R H, B rennan P L, M ertens J R. M ortality ra tes a nd predictors of mortality among late-middle-aged and older substance abuse patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1994 Feb;18(1):187-195.

(122) W hitlock E P, P olen M R, G reen CA, O rleans T , K lein J , U .S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling interventions in primary care to reduce risky/harmful alcohol use by adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004 Apr 6;140(7):557-568.

(123) Rosner S , H ackl-Herrwerth A, L eucht S, L ehert P , Ve cchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep 8;(9):CD004332.

(124) R osner S , H ackl-Herrwerth A, L eucht S, Ve cchi S, Srisurapanont M , S oyka M . Op ioid a ntagonists f or a lcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Dec 8;(12):CD001867.

(125) Bullock KD, Reed RJ, Grant I. Reduced mortality risk in alcoholics w ho achieve l ong-term abstinence. *JAMA* 1992 Feb 5;267(5):668-672.

(126) Bell H, Jahnsen J, Kittang E, Raknerud N, Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004 Sep;39(9):858-863.