

Recaptación de pacientes con antecedente de diagnóstico incompleto de infección por el virus de la hepatitis C

Cristina Burgui^{1,2,3}, Carmen Martín^{3,4}, Regina Juanbeltz^{2,3,5}, Ramón San Miguel^{3,5}, Iván Martínez-Baz^{1,2,3}, José Manuel Zozaya^{3,6} y Jesús Castilla^{1,2,3}

¹Instituto de Salud Pública de Navarra. Pamplona, Navarra. ²CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ³Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona, Navarra. ⁴Servicios de ⁵Microbiología Clínica, ⁶Farmacia y ⁶Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Navarra

Recibido: 21/02/2020 · Aceptado: 18/04/2020

Correspondencia: Cristina Burgui. Instituto de Salud Pública de Navarra. C/ Leyre, 15. 31003 Pamplona, Navarra.
e-mail: cristina.burgui.alcaide@navarra.es

RESUMEN

Antecedentes: desde la década de 1990 se realizan determinaciones de anticuerpos del virus de la hepatitis C (anti-VHC) y los resultados positivos no siempre fueron seguidos de determinación del ARN-VHC. Algunos de estos pacientes podrían tener una infección activa y no conocerlo. Se describe una intervención de captación activa de estos pacientes para completar el diagnóstico.

Métodos: se revisaron resultados históricos de laboratorio de Navarra y se identificaron pacientes con anti-VHC positivo que no se habían realizado ARN-VHC. En septiembre de 2018 se informó a cada médico de Atención Primaria de sus pacientes con instrucciones para completar el diagnóstico. Se ha evaluado esta actividad hasta diciembre de 2019.

Resultados: se detectaron 289 pacientes con anti-VHC positivo en los que no se había descartado infección activa. Dos tenían infección por VIH y seis habían fallecido. El contacto con los 281 restantes fue encargado a sus médicos de Primaria. A final de 2019, 187 (67 %) se habían realizado una nueva analítica, el 5 % decidió no analizarse, el 4 % vivía fuera de Navarra, el 3 % no se consiguió contactar y en el 2 % de los casos el médico no lo consideró procedente. El 19 % estaba pendiente de contactar. De 187 pacientes analizados, en 52 (28 %) se confirmó infección activa, el 40 % eran falsos positivos y el 31 % tenía ARN-VHC no detectable. De los 52 casos con infección activa, 34 ya habían iniciado tratamiento antiviral, tres ingresaron por cirrosis descompensada y uno falleció.

Conclusión: la recaptación de personas que habían quedado con un diagnóstico incompleto de infección por el VHC ha sido una estrategia eficiente de detección de infecciones activas para su tratamiento antiviral.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C. Antivirales de acción directa. Respuesta viral sostenida. Estrategia de eliminación. Infección no diagnosticada.

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud pública. La alta efectividad y buena tolerancia demostrada por los nuevos antivirales de acción directa (AAD) ha llevado a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) haya planteado el objetivo de eliminación global del virus para el año 2030 (1-7).

En España se alcanzaron prevalencias altas de infección por el VHC en la década de 1990 en comparación con otros países de nuestro entorno, lo que en gran parte fue debido a la transmisión entre usuarios de droga por vía parenteral (UDVP) (8,9). Sin embargo, con la extensión de los AAD se cumplen las condiciones esenciales para alcanzar el objetivo de eliminación del VHC, por la baja tasa de incidencia y el acceso universal a los nuevos AAD, que consiguen el aclaramiento viral en la práctica totalidad de los pacientes tratados (2). El objetivo propuesto por la OMS se ha de concretar con acciones dirigidas a la eliminación a nivel local, que han de partir del cribado de la infección en las poblaciones potencialmente infectadas mediante la determinación de anticuerpos frente al VHC (anti-VHC). En aquellos que resultan positivos, el siguiente paso es la determinación del ARN-VHC (carga viral) para la detección de las infecciones activas. Y por último, a todos los pacientes con infección activa se les ha de facilitar el tratamiento y seguimiento hasta documentar la respuesta viral sostenida (RVS).

Antes de la aprobación de los AAD, el manejo de los pacientes que se detectaban con anticuerpos por el VHC no era sistemático, dependía de las manifestaciones clínicas que presentaban y estaba muy condicionado por los tratamien-

Burgui C, Martín C, Juanbeltz R, San Miguel R, Martínez-Baz I, Zozaya JM, Castilla J. Recaptación de pacientes con antecedente de diagnóstico incompleto de infección por el virus de la hepatitis C. Rev Esp Enferm Dig 2020;112(7):525-531

DOI: 10.17235/reed.2020.6944/2020

tos disponibles, los cuales tenían una eficacia modesta y efectos adversos frecuentes (10-13). Esto hizo que muchos pacientes no completasen el proceso diagnóstico o abandonasen el seguimiento médico sin haber alcanzado la RVS. Entre ellos puede haber diferentes situaciones: algunos tuvieron un resultado de anti-VHC positivo sin confirmación, otros se confirmaron pero no se realizaron la determinación de la carga viral (ARN-VHC) que permitiera clasificarlos como infección activa o curada, y otros, tras el diagnóstico de infección activa, podrían haber interrumpido el seguimiento por la ausencia de una alternativa terapéutica adecuada. Hoy día está indicado en todos estos pacientes completar el diagnóstico y, en caso de que se demuestre la infección activa, facilitarles el acceso a los nuevos AAD.

El objetivo del presente estudio fue describir y evaluar la intervención llevada a cabo en Navarra de búsqueda activa de pacientes que tuvieron en algún momento un resultado serológico positivo para VHC y en los cuales no constaba que después hubiera quedado descartada ni confirmada la infección activa, con el fin de completar el diagnóstico y, en caso de detectarse infección activa, derivarles para su tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudio y diseño

El estudio abarcó a toda la población cubierta por el Servicio Navarro de Salud a fecha de junio de 2018. La principal fuente de información fueron las bases de datos de diagnósticos serológicos de la infección por VHC que han recogido información desde que empezaron a estar disponibles estas determinaciones en Navarra en la década de 1990. De dicha fuente se obtuvo la información demográfica, así como los resultados de todas las determinaciones de anti-VHC, ARN-VHC, pruebas de confirmación y determinaciones de genotipo del VHC. Se partió de todas aquellas personas con resultado de anti-VHC positivo, positivo débil o con un resultado clasificado como "dudoso" o "pendiente" sin nueva determinación. En pacientes con más de una determinación se consideró la última válida. Se añadieron los resultados de determinaciones posteriores de anticuerpos, pruebas de confirmación, carga viral del VHC, genotipo del VHC, así como la información sobre los tratamientos antivirales de bases de datos de los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

El presente es un estudio descriptivo prospectivo de los pasos realizados en la intervención sanitaria. Mediante cruces automáticos de bases de datos se excluyeron los pacientes que habían tenido con posterioridad una determinación de anti-VHC negativa, una prueba confirmatoria negativa, una determinación de ARN-VHC bien positiva o bien negativa, una determinación del genotipo del VHC o un tratamiento antiviral frente al VHC. También se excluyeron aquellos pacientes que a la fecha de realización del presente estudio no residían en Navarra o habían fallecido. La depuración se completó con la revisión individualizada de casos dudosos y de posibles errores.

Descripción de la intervención

El grupo de trabajo para el control de la hepatitis C en Navarra, en el que están representadas las principales especia-

lidades sanitarias implicadas, consensuó una intervención dirigida a completar el diagnóstico de los pacientes con anti-VHC positivo o dudoso, en los que no se había descartado la presencia de ARN-VHC. Esta intervención contó con la aprobación de la asociación de pacientes. En aquellos en los que existía un diagnóstico de infección por VIH, se informó directamente a su médico de Enfermedades Infecciosas sobre la conveniencia de estudiar la posible infección por el VHC.

Tras una prueba piloto realizada en junio de 2018, en septiembre se hizo llegar a cada médico de Atención Primaria, a través del director del centro de salud, la relación de sus pacientes candidatos a completar el estudio del VHC, con instrucciones precisas. Cada médico de familia debía ponerse en contacto con el paciente para informarle de su situación de diagnóstico incompleto del VHC. En todos los pacientes el primer paso era realizarse una analítica sanguínea identificada como "Programa VHC" que incluía la determinación de anti-VHC y en los positivos, la determinación de ARN-VHC y genotipo del VHC en diagnóstico en un solo paso (DUSP) para el paciente. En caso de que la prueba de anti-VHC fuera negativa o, aun siendo esta positiva, si la carga viral era "no detectable", el laboratorio descartaba la infección activa y se le comunicaba al paciente el resultado, de manera que quedaba finalizado el diagnóstico. Por el contrario, si se detectaba carga viral positiva, el médico de Primaria debía considerar la derivación del paciente a consulta de Hepatología para completar el estudio y valorar el inicio del tratamiento con los nuevos AAD.

En los pacientes con carga viral positiva se determinó el estadio de la enfermedad hepática por elastografía (Fibroscan®), clasificando la fibrosis de acuerdo a la escala METAVIR. Entre los distintos criterios existentes para elección de los puntos de corte de la elastografía, elegimos el propuesto por Castera y cols., que establece: < 7,5 kPa ausencia de fibrosis o fibrosis leve (F0-F1); 7,5-9,4 kPa fibrosis moderada (F2); 9,5-12,4 kPa fibrosis avanzada (F3) y \geq 12,5 kPa cirrosis (F4) (14-16).

A los cuatro meses del primer envío, se reevaluó la situación de los pacientes y en aquellos casos que no se habían realizado la analítica, se envió un recordatorio individualizado al médico de Atención Primaria (Fig. 1).

Al cierre del año 2019 se evaluó si se habían realizado las analíticas indicadas, si la solicitud de la nueva analítica procedía de la intervención identificada como "Programa VHC", si se había realizado la derivación al especialista y si se había iniciado el tratamiento con AAD.

En la presentación de resultados, las variables continuas se resumieron como mediana y rango y se compararon mediante la prueba de Wilcoxon. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas y se compararon con la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

Consideraciones éticas

El componente evaluativo de esta intervención forma parte del proyecto EIPT-VHC, que fue aprobado por el Comité Éti-

co de Investigación Clínica de Navarra sin requerir el consentimiento informado de los pacientes. La atención a cada paciente y el acceso a datos personales fueron realizados exclusivamente por los profesionales sanitarios responsables de su atención directa siguiendo el procedimiento aprobado por el Departamento de Salud.

RESULTADOS

Detección de la población objeto de intervención

En junio de 2018 se inició la intervención dirigida a la recaptación de los 289 pacientes que en el cruce automatizado de bases de datos se habían identificado con un resultado anti-VHC positivo o dudoso, sin que se hubiese descartado la presencia de infección activa. Estos pacientes suponían 44 casos por 100.000 habitantes. La revisión detallada de estos casos detectó que dos pacientes presentaban infección por el VIH y estaban en seguimiento por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, por lo que se informó a este servicio para que fueran ellos quienes descartasen la infección por VHC, sin necesidad de la intervención de Atención Primaria. También se descartaron seis pacientes que fallecieron antes de iniciar la intervención.

Intervención diagnóstica en Atención Primaria

De los 281 pacientes comunicados a sus respectivos médicos de Atención Primaria hasta diciembre de 2019, 205 (73 %) habían sido contactados y se había realizado una nueva analítica a 187 (67 %). En 178 (95 %) la solicitud había sido a consecuencia de nuestra intervención, mientras que en los nueve restantes había sido solicitada por otros motivos asistenciales. De los 281 con los que intentamos contactar, en el 14 % (n = 39) no se realizó el estudio por diversos motivos: en el 5 % (n = 13) por decisión del paciente, en el 4 % (n = 11) por traslado a otra comunidad autónoma o país, en el 4 % (n = 10) por no disponer de datos de contacto del paciente y en el 2 % (n = 5) porque el médico de Atención Primaria no consideró procedente la analítica. El 19 % restante estaba todavía pendiente de contactar en el momento de esta evaluación, ya que la intervención no había finalizado (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes con un resultado positivo de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C incluidos en la intervención y resultado de los pacientes reanalizados

	n (%)
Total de pacientes a reanalizar	281 (100 %)
Sexo	
Hombre	150 (53 %)
Mujer	131 (47 %)
Edad en años, mediana (rango)	54 (20-99)
Año de la detección de anti-VHC, mediana (rango)	2007 (1997-2018)
Resultado de la intervención	
Captados y reanalizados	187 (67 %)
Traslado a otra comunidad autónoma o país	11 (4 %)
No analizados por decisión del paciente	13 (5 %)
El médico de Atención Primaria no lo considera oportuno	5 (2 %)
Imposibilidad de contactar con el paciente	10 (4 %)
Pendientes de contactar	55 (19 %)
Resultado de los pacientes reanalizados	
Anti-VHC negativa (falsos positivos en la prueba previa)	75/187 (40 %)
Anti-VHC positiva:	112/187 (60 %)
ARN VHC positivo	58/112 (52 %)
ARN VHC negativo	52/112 (46 %)
ARN VHC pendiente de realizar	2/112 (2 %)

De los 187 pacientes analizados, el 40 % resultaron ser falsos positivos a anti-VHC, el 31 % tuvo carga viral negativa, el 28 % se confirmó con infección activa por VHC y el 1 % (dos pacientes) tenía pendiente la determinación de carga viral (Fig. 2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a la intervención entre

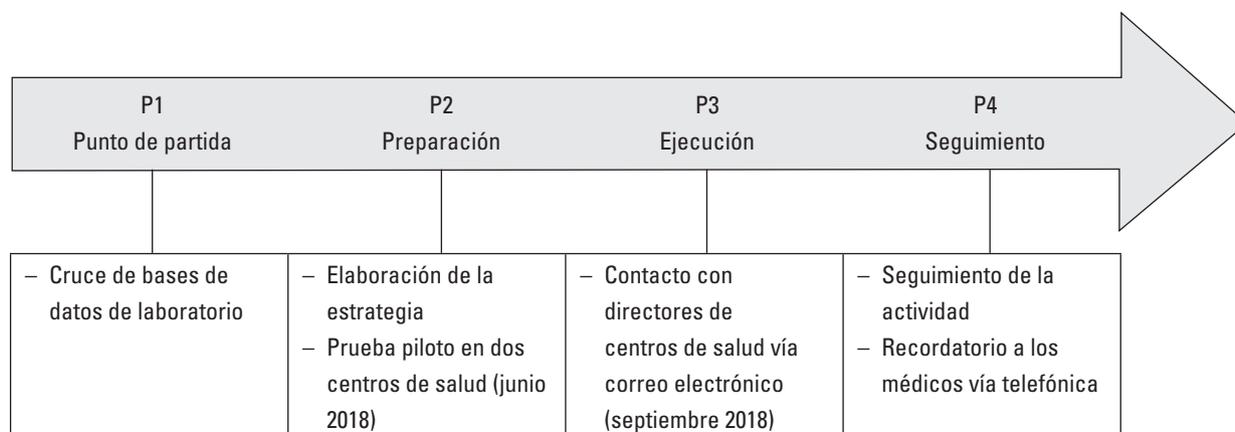


Fig. 1. Esquema de los pasos realizados para preparar y ejecutar la estrategia de eliminación del virus de la hepatitis C en Navarra.

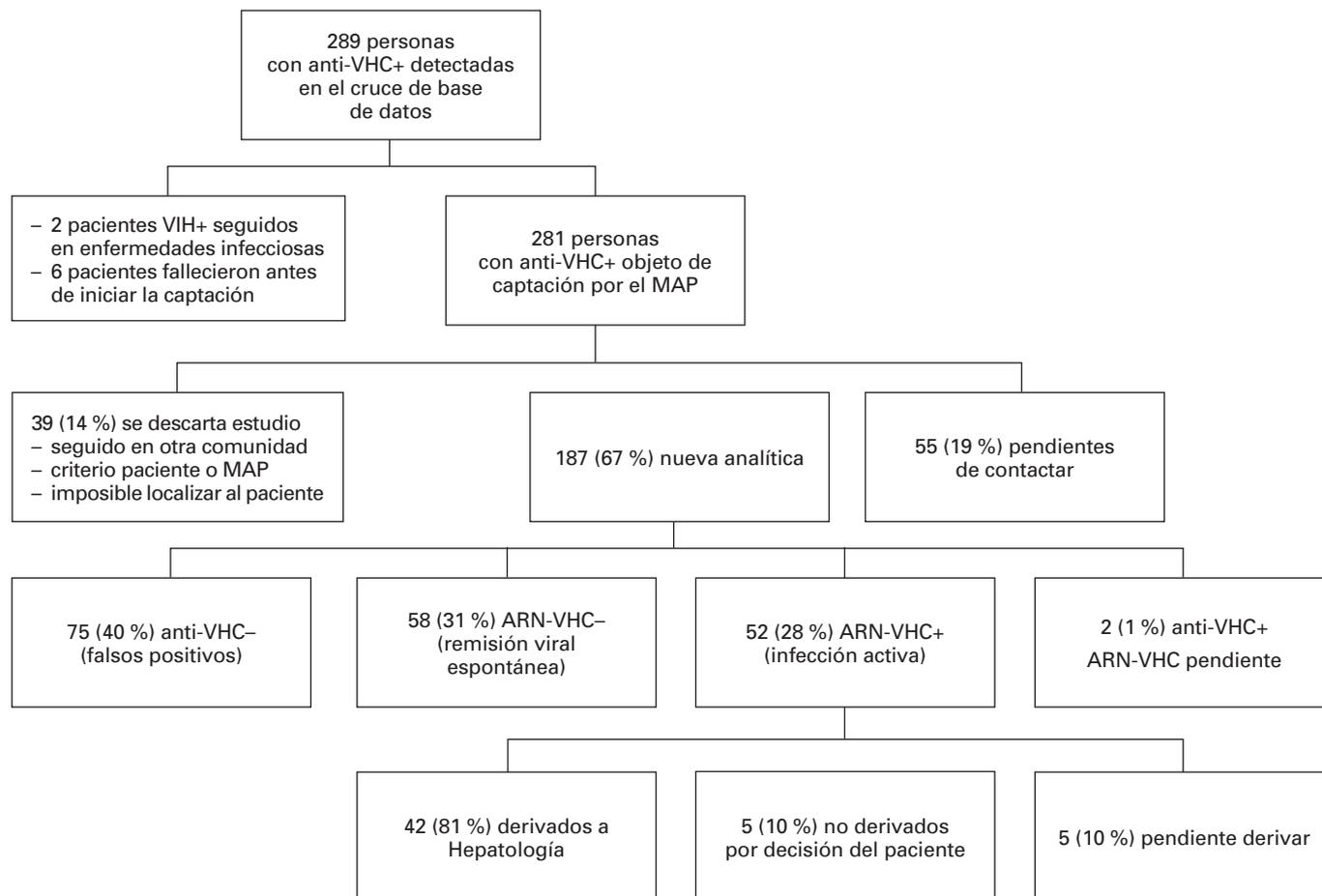


Fig. 2. Diagrama de actividad para completar el diagnóstico de infección por el virus de la hepatitis C en pacientes con diagnóstico incompleto. Anti-VHC: anticuerpos frente al virus de la hepatitis C; ARN-VHC: carga viral; MAP: médico de Atención Primaria; VHC: virus hepatitis C.

personas con exposición de riesgo conocida (54 %; 51/95) y aquellas que lo desconocían (67 %; 101/186; $p = 0,900$). La respuesta a la intervención fue algo peor en hombres (61 %; 93/150) que en mujeres (72 %; 94/131; $p = 0,100$) y la mediana de edad fue ligeramente mayor en los que se repitieron la prueba que en el resto (58 vs. 54 años; $p = 0,066$), aunque ninguna de estas diferencias alcanzó significación estadística.

Entre los 52 pacientes con infección activa por VHC, el 56 % eran varones, la mediana de edad fue de 53 años (rango 20-91) y los posibles mecanismos de infección fueron los siguientes: 22 (42 %) eran UDVP o ex-UDVP, seis (12 %) tenían antecedente de transfusión sanguínea antes de 1991, dos habían tenido intervenciones quirúrgicas antiguas y uno tenía un tatuaje no profesional. En 21 (40 %) casos no se identificaron posibles causas de infección (Tabla 2).

Entre los 185 pacientes con la analítica completada, la presencia de carga viral detectable no se asoció significativamente con la edad (56 vs. 58 años; $p = 0,480$) ni con el sexo (hombres: 29/91, 32 %; mujeres: 23/94, 24 %; $p = 0,327$), pero sí que fue más frecuente entre las personas que referían exposiciones de riesgo conocidas (31/85; 36 %) que entre el resto (21/100; 21 %; $p = 0,022$).

Atención especializada de los pacientes con infección activa

De los 52 casos con infección activa, 42 (81 %) habían sido derivados a consulta con el especialista, cinco pacientes no fueron derivados por diversos motivos (pacientes institucionalizados, con comorbilidades, con edades avanzadas o por deseo del paciente) y cinco pacientes estaban pendientes de ser derivados.

En 33 pacientes con infección activa se había determinado el nivel de fibrosis y el 36 % tenía cirrosis hepática (F4). De los 42 pacientes con infección activa derivados al especialista y candidatos a tratamiento, 34 (80 %) habían iniciado tratamiento con AAD. Los fármacos con los que habían iniciado el tratamiento fueron sofosbuvir/velpatasvir ($n = 16$), glecaprevir/pibrentasvir ($n = 14$), elbasvir/grazoprevir ($n = 2$) y sofosbuvir/ledipasvir ($n = 1$) y un paciente había iniciado tratamiento en otra comunidad autónoma. Hasta el momento, se había constatado la RVS en 19 pacientes, ya que en el resto aún no se había alcanzado la semana 12 tras el final del tratamiento.

Tres de los pacientes que se diagnosticaron con infección activa ingresaron por descompensación ascítica, uno de ellos falleció y los otros dos han iniciado tratamiento con AAD.

Tabla 2. Características de los pacientes confirmados con infección activa por virus de la hepatitis C hasta diciembre de 2019

	n (%)
Total pacientes con infección activa	52 (100 %)
<i>Sexo</i>	
Hombre	29 (56 %)
Mujer	23 (44 %)
Edad en años, mediana (rango)	53 (20-91)
Año de la detección de anti-VHC, mediana (rango)	2004 (2000-2018)
<i>Mecanismo probable de infección</i>	
Uso de drogas por vía parenteral	22 (42 %)
Desconocido	21 (40 %)
Trasfusión	6 (12 %)
Intervención quirúrgica	2 (4 %)
Tatuaje no profesional	1 (2 %)
<i>Grados de fibrosis</i>	
Ausencia de fibrosis o leve, F0-F1	17/33 (52 %)
Moderada, F2	3/33 (9 %)
Avanzada, F3	1/33 (3 %)
Cirrosis, F4	12/33 (36 %)
Pendiente realizar	19
<i>Genotipo</i>	
1a	13/39 (33 %)
1b	9/39 (23 %)
2	3/39 (8 %)
3a	8/39 (21 %)
4	6/39 (15 %)
Pendiente	8
No procede estudio (el paciente no es candidato a derivar para estudio y/o tratamiento)	5

DISCUSIÓN

El desarrollo de esta intervención implementada por el Departamento de Salud de Navarra ha permitido recuperar a pacientes que presentaban infección activa por el virus de la hepatitis C no diagnosticada. El diagnóstico en fases precoces seguido del tratamiento con los nuevos AAD evita que la enfermedad progrese a fases más avanzadas con complicaciones como la cirrosis y el hepatocarcinoma, que se asocian a alta mortalidad y pueden requerir trasplante hepático (17,18).

Hasta diciembre de 2019, se ha logrado hacer llegar la información sobre las ventajas del diagnóstico de la infección por el VHC a un 73 % de los pacientes inicialmente detectados, dos tercios se realizaron una nueva analítica y el 14 % no se la ha realizado por causas justificadas.

Esta actividad ha ido dirigida a pacientes que no habían acudido al sistema sanitario por su propia iniciativa, a pesar de la difusión en los medios de comunicación de los avances del tratamiento de la infección por el VHC. Tampoco sus médicos sospechaban la posibilidad de esta infección. De los pacientes con viremia positiva para VHC, en un 40 % se desconocían factores de riesgo de infección, lo que probablemente redujo la sospecha de la infección y el interés por completar el diagnóstico.

La prevalencia de infección activa detectada fue del 28 %, lo que justifica el carácter prioritario de esta intervención. De no haber sido recuperados por esta vía, habrían pasado a engrosar las infecciones ocultas que requieren intervenciones mucho más costosas y menos eficientes para su detección.

El 40 % de los pacientes analizados resultaron negativos a anti-VHC y habían estado clasificados erróneamente como anti-VHC positivos en la historia clínica. Esto pudo ser debido a la menor especificidad de las técnicas diagnósticas antiguas, a que muchas veces no se confirmaban los resultados y a que el hecho de no haber vuelto a completar el estudio era más probable en personas en las que no había sospecha clínica ni epidemiológica de infección activa o con resultados dudosos, positivo débil o no concluyente.

Entre los pacientes con infección activa en los que se había medido el grado de fibrosis hepática, el 36 % estaba en estadio de cirrosis hepática (F4). Cabría esperar que la mayor parte de los pacientes tuvieran grados de fibrosis bajos, ya que eran pacientes que no habían consultado antes a su médico con sintomatología que hubiera llevado a completar el diagnóstico de infección activa por el VHC. Sin embargo, destaca el porcentaje elevado de los que tenían fibrosis avanzada o cirrosis, y que tres de ellos estaban en fases de descompensación de la cirrosis, lo que implica un riesgo de muerte elevado (19).

Esta intervención ha sido fruto de la colaboración entre Atención Primaria y Especializada y ha facilitado la entrada del paciente en el circuito asistencial, con la rápida derivación al especialista de Hepatología y realización de pruebas complementarias. Ello ha permitido que los pacientes hayan podido beneficiarse del inicio de tratamiento con menores molestias y demoras.

Desde el Laboratorio de Microbiología se facilitó el DUSP (20), el cual consiste en efectuar todas las determinaciones necesarias para un diagnóstico definitivo de hepatitis C en una misma muestra (21). La estrategia de DUSP, seguida de una comunicación efectiva de los resultados, facilita el acceso rápido al tratamiento de todos los pacientes diagnosticados, simplifica el circuito asistencial, reduce la posibilidad de pérdida del seguimiento y ha demostrado ser coste/efectiva respecto a la práctica clínica habitual (22-24). La DUSP no se pudo aplicar en algunos casos por muestra insuficiente o por título muy bajo de anticuerpos, y dos pacientes han quedado sin determinación de ARN-VHC hasta el momento.

A finales de 2019, la actividad descrita no había acabado y solo se disponía de la constatación de la RVS de 19 pacientes, ya que el resto aún no había alcanzado la fecha objetivo

para la valoración de la RVS (12 semanas tras el fin del tratamiento). Esta actividad se está complementando con actuaciones de microeliminación en prisiones y en centros que atienden a usuarios de drogas, ya que son perfiles de pacientes más difíciles de captar desde Atención Primaria (25).

Por otra parte, esta intervención también se complementa con estrategias para la detección de las infecciones ocultas por VHC que nunca han tenido una prueba positiva previa, similares a las propuestas en otras comunidades autónomas (25,26). Para esta finalidad se están realizando campañas para dar a conocer la infección y el acceso a la prueba a la población, así como información a profesionales sanitarios para que eleven su nivel de sospecha durante la actividad asistencial. Además, se está estudiando la posible utilidad de estrategias de cribado en grupos específicos de población (27-29).

El tamaño reducido del estudio y limitado a una sola comunidad autónoma puede suponer que la intervención y sus resultados no sean extensibles a otros lugares con características epidemiológicas o de organización sanitaria diferente. Aunque se ha cumplido el horizonte temporal inicial de la intervención, con el objetivo de mejorar la respuesta se valora establecer un nuevo recordatorio a los médicos de Atención Primaria. A pesar de que la red de Atención Primaria tiene altos niveles de calidad, la respuesta a esta intervención ha podido verse afectada por problemas que repercuten en este nivel asistencial, como son la sobrecarga laboral, la rotación de personal, etc.

En conclusión, se demuestra que una intervención dirigida a recaptar a personas que habían quedado con un diagnóstico incompleto de infección por el virus de la hepatitis C es altamente eficiente en la detección de infecciones activas y contribuye a avanzar en las estrategias de eliminación de la hepatitis C. En este proceso se han detectado bolsas de pacientes que pudieran estar infectados, pero que no van a estudiarse por decisión personal o por no considerarse prioritario por su médico.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado dentro del proyecto EIPT-VHC, que ha contado con financiación del Plan Estratégico Nacional para el manejo de la Hepatitis C del Ministerio de Sanidad a través del CIBER de Epidemiología y Salud Pública. También se ha contado con ayudas del Instituto de Salud Carlos III (CM19/00154; INT19/00028; JR19/00044) y la European Joint Action 761318 - INTEGRATE.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración a todos los miembros del grupo EIPT-VHC: Aitziber Aguinaga, Alejandra Pérez-García, Carmen Ezpeleta y Carmen Martín (Departamento de Microbiología, Complejo Hospitalario de Navarra); Regina Juanbeltz, Ramón San Miguel y María Teresa Sarobe (Departamento de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra); Jesús Repáraz, María Rivero y María Gracia Ruiz de Alda (Departamento de Medicina Interna, Complejo Hos-

pitalario de Navarra); Juan Isidro Úriz, María Pilar Huarte, Inmaculada Elizalde, Ana Martínez Echeverría, Silvia Goñi Esarte y José Manuel Zozaya (Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Complejo Hospitalario de Navarra); Itziar Casado, Iván Martínez-Baz, Cristina Burgui y Jesús Castilla (Instituto de Salud Pública de Navarra). También agradecemos a los Servicios de Farmacia y Digestivo-Medicina Interna del Hospital Reina Sofía de Tudela y del Hospital García Orcyoyen de Estella y a los médicos de Atención Primaria de Navarra por su colaboración en esta actividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Geneva: World Health Organization, 2016. Consultado el 10 de febrero de 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>
2. Juanbeltz R, Zozaya JM, Repáraz J, et al. Effectiveness of second-generation direct-acting antivirals in chronic hepatitis C. *An Sist Sanit Navar* 2017;40(1):57-66. DOI: 10.23938/ASSN.0006
3. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370:1483-93. DOI: 10.1056/NEJMoa1316366
4. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspective. *Liver Int* 2016;36(Suppl 1):47-57. DOI: 10.1111/liv.13027
5. Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C - The arc of a medical triumph. *N Engl J Med* 2014;370:1576-8. DOI: 10.1056/NEJMp1400986
6. Lange CM, Jacobson IM, Rice CM, et al. Emerging therapies for the treatment of hepatitis C. *EMBO Mol Med* 2014;6:4-15. DOI: 10.1002/emmm.201303131
7. Lam BP, Jeffers T, Younoszai Z, et al. The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. *Therap Adv Gastroenterol* 2015;8:298-312. DOI: 10.1177/1756283X15587481
8. Castilla J, Pollán M, López-Abente G. The AIDS epidemic among Spanish drug users: a birth-cohort associated phenomenon. *Am J Public Health* 1997;87:770-4. DOI: 10.2105/AJPH.87.5.770
9. García Comas L, Ordobás Gavín M, Sanz Moreno JC, et al. Prevalence of hepatitis C antibodies in the population aged 16-80 years in the Community of Madrid 2008-2009. *J Med Virol* 2015;87:1697-701. DOI: 10.1002/jmv.24219
10. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1273-9. DOI: 10.1053/jhep.2002.36502
11. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361(6):580-93. DOI: 10.1056/NEJMoa0808010
12. Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147(1):132-42. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.051
13. Reddy KR, Bruno S, Rossaro L, et al. Predictors of sustained virologic response among treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 when treated with boceprevir (boc) plus peginterferon alfa-2b/ribavirin (PR). *J Hepatol* 2011;54:S190. DOI: 10.1016/S0168-8278(11)60468-6
14. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-47. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.008
15. Efectividad diagnóstica y seguridad de la elastografía en el estudio de la fibrosis hepática en enfermedad hepática crónica. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad, Con-

- sumo y Bienestar Social; 2008. Consultado el 10 de febrero de 2020. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&iid=22/01/2019-b64a8919d0>
16. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, et al. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Db Syst Rev* 2015;1:CD010542. DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2
 17. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001;34:809-16. DOI: 10.1053/jhep.2001.27831
 18. Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, et al. Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111:445-52. DOI: 10.17235/reed.2019.6063/2018
 19. Crespo J, Lázaro de Mercado P, Blasco Bravo AJ, et al. Diagnosis of hepatitis C virus infection in Spain: an opportunity to improve. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37(4):231-8. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.05.016
 20. Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, et al. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis* 2017;17(Suppl 1):699. DOI: 10.1186/s12879-017-2775-0
 21. Grebely J, Applegate TL, Cunningham P, et al. Hepatitis C point-of-care diagnostics: in search of a single visit diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:1109-5. DOI: 10.1080/14737159.2017.1400385
 22. Assoumou SA, Tasillo A, Leff JA, et al. Cost-effectiveness of one-time hepatitis C screening strategies among adolescents and young adults in primary care settings. *Clin Infect Dis* 2018;66:376-84. DOI: 10.1093/cid/cix798
 23. Chhatwal J. Hepatitis C screening: from modeling to public health policy. *Clin Infect Dis* 2018;66:385-6. DOI: 10.1093/cid/cix800
 24. Kracht PAM, Arends JE, van Erpecum KJ, et al. Strategies for achieving viral hepatitis C micro-elimination in the Netherlands. *Hepatol Med Policy* 2018;3:12. DOI: 10.1186/s41124-018-0040-9
 25. Servicio Cántabro de Salud. Estrategia para la eliminación de la hepatitis C en Cantabria. Consultado el 10 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.scsalud.es/documents/2162705/2529917/Hepatitis+C.pdf>
 26. Consejería de Sanidad. Dirección General de Coordinación de Atención al Ciudadano and Humanización de la Asistencia Sanitaria. Libro Blanco de la Hepatitis C en la Comunidad de Madrid 2016-2019. Edición julio 2017. Consultado el 10 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.comunidad.madrid/publicacion/1354663261085>
 27. Kracht PAM, Arends JE, van Erpecum KJ, et al. Retrieval and cure of chronic hepatitis C (REACH): results of microelimination in the Utrecht province. *Liver Int* 2019;39(3): 455-62. DOI: 10.1111/liv.13959
 28. Sagnelli E, Alessio L, Sagnelli C, et al. Clinical findings of HCV chronic infection in undocumented immigrants and low-income refugees in the three areas of Southern Italy. *Ann Hepatol* 2018;17(1):47-53. DOI: 10.5604/01.3001.0010.7534
 29. Crespo J, Albillos A, Buti M, et al. Elimination of hepatitis C. Positioning document of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111(11):862-73. DOI: 10.17235/reed.2019.6700/2019