

Prevalencia y detección de las infecciones activas por el virus de la hepatitis C no diagnosticadas en Navarra, 2017-2019

Cristina Burgui^{1,2,3}, Carmen Martín^{3,4}, Aitziber Aguinaga^{3,4}, Alejandra Pérez-García^{2,3,4}, Carmen Ezpeleta^{3,4} y Jesús Castilla^{1,2,3}

¹Instituto de Salud Pública de Navarra. Pamplona. ²CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ³Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona. ⁴Servicio de Microbiología Clínica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Recibido: 26/02/2020 · **Aceptado:** 29/04/2020

Correspondencia: Jesús Castilla. Instituto de Salud Pública de Navarra. C/ Leyre, 15. 31003 Pamplona, Navarra.

e-mail: jcastilc@navarra.es

RESUMEN

Antecedentes: las infecciones activas por el virus de la hepatitis C (VHC) no diagnosticadas son un obstáculo para avanzar en su eliminación. El objetivo fue estimar su prevalencia y describir los avances en su diagnóstico.

Métodos: se analizó la actividad diagnóstica de infecciones por VHC en Atención Primaria y especializada en Navarra entre 2017 y 2019. La prevalencia de infección no diagnosticada se estimó en pacientes con cirugía programada no relacionada con la infección por VHC, a los que se les realizó determinación rutinaria de anticuerpos del VHC (anti-VHC). *En aquellos con anti-VHC positivo se determinó ARN-VHC. La prevalencia se estandarizó según sexo y edad de la población general.*

Resultados: entre 63.405 pacientes estudiados para anti-VHC se diagnosticaron 84 infecciones activas (cinco por 100.000 personas-año). Atención Primaria analizó 20.363 pacientes y diagnosticó 47 infecciones activas, una por cada 433 personas analizadas, que supusieron el 56 % de todas las infecciones activas detectadas. Por otra parte, se analizaron 9.399 pacientes quirúrgicos y se detectaron 120 con anti-VHC (prevalencia ajustada: 1,47 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,24-1,52); 66 (0,61 %) habían tenido carga viral positiva alguna vez y cinco eran infecciones activas no diagnosticadas (prevalencia ajustada: 0,04 %; IC 95 %: 0,01-0,11). El cribado prequirúrgico detectó una infección no diagnosticada por cada 795 personas analizadas de 45 a 64 años.

Conclusión: Atención Primaria está contribuyendo eficientemente a la detección de infecciones activas por VHC no diagnosticadas. Este objetivo podría acelerarse mediante un cribado poblacional dirigido a edades entre 45 y 64 años.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C. Epidemiología. Sero-prevalencia. Carga viral. Encuesta seroepidemiológica. Eliminación del virus de la hepatitis C.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (VHC) en la población española ha sido elevada desde la década de 1980 (1,2). Sin tratamiento, un 55-85 % de las personas infectadas puede mantener la infección activa de forma crónica (3,4). Los fármacos antivirales de acción directa consiguen respuesta viral sostenida en la práctica totalidad de los pacientes tratados, lo que comporta grandes beneficios para el paciente y para el sistema sanitario (5-14). El Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C (PEAHC) ha extendido el acceso a dichos tratamientos, abriendo la posibilidad de eliminación de esta infección (4,15-22). El principal obstáculo para este objetivo son las infecciones activas no diagnosticadas (23-25).

Entre 2017 y 2018 se realizó una encuesta seroepidemiológica en España que analizó 7.675 pacientes de Atención Primaria de 20 a 80 años. La prevalencia de anti-VHC encontrada fue del 0,85 % y la de infección activa, del 0,22 %, con una fracción no diagnosticada de infección activa del 29,4 % (26), lo que supone una prevalencia de infección activa no diagnosticada del 0,06 %. Al ser un estudio costoso, su repetición a corto plazo es improbable, a pesar de la situación cambiante.

Se han planteado varias estrategias para acelerar la detección de las infecciones activas por el VHC (23,24,26-32): el cribado en dispositivos asistenciales que atienden a personas de alto riesgo (usuarios de drogas inyectadas, prisiones, etc.), el cribado oportunista selectivo siguiendo las indicaciones del PEAHC (transaminasas elevadas o condiciones asociadas a prevalencia alta de VHC), el cribado

Burgui C, Martín C, Aguinaga A, Pérez-García A, Ezpeleta C, Castilla J. Prevalencia y detección de las infecciones activas por el virus de la hepatitis C no diagnosticadas en Navarra, 2017-2019. *Rev Esp Enferm Dig* 2021;113(1):28-34

DOI: 10.17235/reed.2020.7000/2020

Tabla 1. Estrategias para mejorar el diagnóstico de las infecciones activas por el virus de la hepatitis C no diagnosticadas en Navarra

Estrategia diagnóstica	Implantación en Navarra
Determinación analítica ante sospecha clínica	Desde la disponibilidad de la prueba
Cribado en dispositivos asistenciales que atienden a pacientes con riesgo elevado (prisiones, centros de atención a usuarios de drogas, etc.)	Desde la disponibilidad de la prueba y reforzado en 2015 con el PEAHC
Cribado oportunista selectivo con criterios del PEAHC (transaminasas elevadas o antecedentes de riesgo)	Desde 2015
Llamada selectiva desde Atención Primaria a pacientes para completar diagnósticos incompletos	Desde 2018
Cribado oportunista dirigido a un rango de edad	En estudio
Cribado poblacional dirigido a un rango de edad	En estudio

PEAHC: Plan Estratégico de Abordaje de la Hepatitis C en Sistema Nacional de Salud.

oportunista en un rango de edad y el cribado poblacional en un rango de edad (33). En Navarra, desde 2015 se han aplicado las dos primeras estrategias (30-32) (Tabla 1). A esto se han sumado actividades para recaptar pacientes, que tras una primera prueba de anti-VHC positiva no habían completado el diagnóstico (31,32).

Los objetivos del presente estudio fueron estimar la prevalencia y características de las infecciones activas por el VHC que permanecían sin diagnosticar en Navarra, describir el ritmo de diagnóstico de estas infecciones e informar sobre la posible utilidad de diferentes estrategias de cribado de la infección por el VHC.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo en la población cubierta por el Servicio Navarro de Salud (el 97 % de la población) utilizando bases de datos asistenciales anonimizadas antes del análisis. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra.

Entre 2017 y 2019 se realizó una media anual de 4,7 determinaciones de anticuerpos del VHC por cada 100 habitantes en Navarra. Una parte de estas determinaciones se realizaron en personas con sospecha clínica o con antecedente de exposiciones de riesgo vistos en Atención Primaria o en especializada. Además, se realizó cribado sistemático, independientemente de resultados previos, en los donantes de sangre y órganos y en pacientes con cirugía programada.

El presente estudio realizó dos análisis de los resultados de estas actividades diagnósticas. El primero se centró en el cribado en pacientes quirúrgicos, como estrategia para obtener una estimación de las infecciones no diagnosticadas en la población (25), y como aproximación a pequeña escala de lo que podría aportar un cribado poblacional. El segundo análisis cuantificó la actividad diagnóstica de toda la red asistencial, con especial énfasis en el cribado oportunista selectivo desde Atención Primaria basado en los criterios del PEAHC.

Para el presente estudio se consideraron todos los pacientes analizados entre 2017 y 2019. Cada paciente se incluyó solo una vez, priorizando el último resultado válido. Las

determinaciones de anticuerpos del VHC (anti-VHC) se realizaron mediante inmunoanálisis. En los pacientes con anti-VHC positivos se realizó la confirmación por inmunoblot y/o determinación de ARN VHC cuantitativa.

Se consideraron pacientes con infección activa no diagnosticada los que tuvieron anti-VHC y ARN VHC positivos por primera vez, mientras que los pacientes con infección activa que habían tenido una detección previa de anti-VHC positiva, pero no se habían realizado determinación del ARN VHC, se consideraron infecciones activas con diagnóstico incompleto. En estos últimos, el sistema sanitario tenía información que permitía el aviso individualizado al paciente para completar el diagnóstico.

En los pacientes con carga viral positiva se determinó el estadio de la enfermedad hepática por elastografía (Fibroscan®) y los pacientes con resultado válido se clasificaron de acuerdo a la escala METAVIR. Los resultados de 9,5-12,4 kPa se consideraron fibrosis avanzada (F3) y los $\geq 12,5$ kPa, cirrosis (F4).

Como aproximación a la prevalencia de infección activa en la población, se analizaron los resultados de las serologías prequirúrgicas de cirugía maxilofacial, plástica, otorrinolaringología, oftalmología y cirugía cardíaca, ya que no encontramos motivos para sospechar que estos pacientes tengan una prevalencia de infección por VHC muy diferente a la de la población general de igual sexo y edad. Posteriormente, se buscaron resultados previos de anti-VHC y ARN VHC de los mismos pacientes en los registros de microbiología.

Análisis de datos

A partir de los resultados de pacientes quirúrgicos se estimó la prevalencia poblacional de infección activa por el VHC no diagnosticada. Como la distribución por edad y sexo de los pacientes incluidos en el estudio podría no corresponderse con la de la población general, la prevalencia se estandarizó por el método directo (34), tomando como población de referencia la cubierta por el Servicio de Salud en 2018.

En los pacientes analizados en el periodo 2017-2019 y en el subgrupo de pacientes vistos en Atención Primaria se calculó el número y el porcentaje que presentó infección

activa no diagnosticada e infección activa que había permanecido con un diagnóstico incompleto, así como el número de personas que fue necesario analizar para detectar una infección activa nueva.

Para la comparación de proporciones se utilizaron la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Para las estimaciones de la prevalencia se obtuvieron los intervalos de confianza (IC) al 95 % por el método mid-p test.

RESULTADOS

Actividad diagnóstica del VHC

Entre 2017 y 2019 se realizó determinación de anti-VHC a 63.405 pacientes distintos residentes en Navarra (3,46 por 100 personas-año). Como resultado de ello se diagnosticaron 259 infecciones activas (14 por 100.000 personas-año): 84 eran infecciones no diagnosticadas (cinco por 100.000 personas-año) y el resto se detectaron al completar diagnósticos incompletos (Tabla 2). La mitad de las infecciones no diagnosticadas se detectaron en mujeres (42/84) y la mediana de edad fue de 53 años (rango 20-85).

Atención Primaria tuvo un papel relevante en el diagnóstico, ya que analizó 20.363 pacientes distintos (32 %), y encontró 136 infecciones activas, de las cuales 47 eran infecciones no diagnosticadas, lo que supuso una por cada 433 personas analizadas y el 56 % de todas las infecciones no diagnosticadas que se detectaron.

En 76 de las 84 infecciones activas de nuevo diagnóstico se realizó la elastografía hepática y el 42 % (32/76) de los estudiados presentaron fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4). Entre los pacientes de Atención Primaria esta proporción fue del 36 % (15/42).

Resultados del cribado prequirúrgico

Entre 2017 y 2019 se solicitó serología del VHC a 9.399 pacientes quirúrgicos. Por servicio solicitante, la distribución fue: 43 % otorrinolaringología, 33 % maxilofacial, 13 %

plástica, 5 % oftalmología y 5 % cirugía cardiaca. El 51 % eran mujeres y la mediana de edad fue de 46 años (rango intercuartil 32-61, rango 3-101 años). Estos pacientes suponían el 1,49 % de la población cubierta por el Servicio Navarro de Salud. La fracción de muestreo fue del 0,83 % en menores de 25 años y en otros grupos de edad osciló entre el 1,53 % y el 1,99 %. La fracción de muestreo fue similar según sexo y nacionalidad (Tabla 3).

Se confirmaron 120 pacientes con anti-VHC (1,28 %) y 66 (0,70 %) habían tenido alguna detección positiva de ARN VHC. La infección activa actual o previa fue más frecuente en hombres (0,98 %) que en mujeres (0,44 %; $p = 0,0009$) y entre 45 y 64 años que en el resto ($p < 0,0001$). No se detectaron diferencias significativas según nacionalidad (Tabla 3). En las analíticas prequirúrgicas se detectaron cinco infecciones activas no diagnosticadas (0,04 %) y, salvo un caso de 22 años, los cuatro restantes tenían entre 45 y 64 años. Se detectaron infecciones activas no diagnosticadas en hombres y en mujeres (tres y dos, respectivamente), así como en población española y de otras procedencias.

Entre los 3.180 pacientes analizados de 45 a 64 años, se detectaron cuatro infecciones activas no diagnosticadas, una por cada 795 personas analizadas (Tabla 2).

Ninguno de los cinco casos refirió exposiciones de riesgo conocidas que hubiesen motivado la prueba. Dos de las cinco infecciones detectadas (40 %) presentaban fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4). Por otra parte, se confirmaron con infección activa dos pacientes (0,02 %) con antecedente de anti-VHC positivo, pero sin determinación de ARN VHC previa. Ambos tenían entre 35 y 54 años.

Estimaciones de la prevalencia de infección por el VHC en la población

Para estimar la prevalencia de personas con anti-VHC en la población, los resultados de la muestra de los 9.399 pacientes del estudio se estandarizaron por sexo y edad. La prevalencia de anti-VHC positivos estimada para la población fue del 1,47 % (IC 95 %: 1,24-1,92), siendo mayor en hombres (2,01 %) que en mujeres (0,95 %) (Tabla 4).

Tabla 2. Actividad diagnóstica de la infección por el virus de la hepatitis C en población analizada en el Servicio Navarro de Salud, 2017-2019

	Todos los pacientes Nº (%)	Cribado en pacientes quirúrgicos Nº (%)	Cribado en pacientes quirúrgicos de 45 a 64 años Nº (%)	Pacientes de Atención Primaria Nº (%)
Pacientes analizados	63.405 (100)	9.399 (100)	3.180 (100)	20.363 (100)
Anti-VHC +	1.917 (3,02)	120 (1,28)	84 (2,64)	621 (3,05)
ARN VHC +				
Actual o en determinaciones previas	1.441 (2,27)	66 (0,70)	54 (1,70)	381 (1,87)
Nuevo diagnóstico o completado	259 (0,41)	7 (0,07)	5 (0,16)	136 (0,67)
Diagnóstico completado	175 (0,28)	2 (0,02)	1 (0,03)	89 (0,44)
Nuevo diagnóstico	84 (0,13)	5 (0,05)	4 (0,13)	47 (0,23)
Nº de personas analizadas por cada diagnóstico de infección activa	755	1.880	795	433

Tabla 3. Pacientes quirúrgicos analizados, fracción de muestreo con respecto a la población cubierta por el Servicio Navarro de Salud y estimación de la prevalencia de diferentes situaciones con respecto al virus de la hepatitis C (VHC)

	Pacientes analizados y fracción de muestreo		Anti-VHC+		ARN VHC+ alguna vez (previo o actual)		ARN VHC+ Infección no diagnosticada		ARN VHC+ diagnóstico completado	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<i>Sexo</i>										
Hombre	4.607	1,48	70	1,52	45	0,98	3	0,07	2	0,04
Mujer	4.792	1,50	50	1,04	21	0,44	2	0,04	0	0
<i>Edad, años</i>										
0-24	1.339	0,83	4	0,30	1	0,07	1	0,07	0	0
25-34	1.314	1,99	3	0,23	2	0,15	0	0	0	0
35-44	1.660	1,69	7	0,42	2	0,12	0	0	1	0,06
45-54	1.709	1,71	49	2,87	32	1,87	2	0,12	1	0,06
55-64	1.471	1,81	35	2,38	22	1,50	2	0,14	0	0
65+	1.906	1,53	22	1,15	7	0,37	0	0	0	0
<i>Nacionalidad</i>										
Española	8.091	1,35	109	1,35	60	0,74	4	0,05	2	0,02
Otra	1.308	1,34	11	0,84	6	0,46	1	0,08	0	0
Total	9.399	1,49	120	1,28	66	0,70	5	0,05	2	0,02

Tabla 4. Estimaciones de la prevalencia de anticuerpos y de ARN del virus de la hepatitis C en Navarra a partir de la muestra de pacientes quirúrgicos

	Hombres n = 4.607	Mujeres n = 4.792	Total n = 9.399
<i>Anti-VHC+</i>			
Nº de pacientes	70 (100 %)	50 (100 %)	120 (100 %)
Prevalencia (IC 95 %)*	2,01 % (1,68-2,40)	0,95 % (0,59-1,41)	1,47 % (1,24-1,92)
<i>Infección activa actual o en determinaciones previas (ARN-VHC+)</i>			
Nº de pacientes (% de los anti-VHC+)	45 (64 %)	21 (40 %)	66 (53 %)
Prevalencia (IC 95 %)*	0,86 % (0,60-1,18)	0,37 % (0,21-0,61)	0,61 % (0,51-0,81)
<i>Infección activa no diagnosticada o con diagnóstico incompleto (ARN-VHC+ por primera vez)</i>			
Nº de pacientes (% de los ARN-VHC+)	5 (13 %)	2 (11 %)	7 (12 %)
Prevalencia (IC 95 %)*	0,10 % (0,35-2,53)	0,03 % (0-0,13)	0,06 % (0,02-0,14)
<i>Infección activa no diagnosticada (anti-HVC+ y ARN-VHC+ por primera vez)</i>			
Nº de pacientes (% de los ARN-VHC+)	3 (8 %)	2 (11 %)	5 (9 %)
Prevalencia (IC 95 %)*	0,06 % (0,01-0,18)	0,03 % (0-0,13)	0,04 % (0,01-0,11)

*Prevalencia estandarizada por edad y sexo tomando como referencia la población de Navarra y su intervalo de confianza (IC) del 95 %.

Los 66 pacientes que tenían en el momento del cribado ARN VHC positivo o lo habían tenido previamente permitieron estimar que el 0,61 % (IC 95 %: 0,51-0,81) de la población había tenido alguna vez diagnóstico de infección activa. Los siete pacientes con infección activa diagnosticados por primera vez supusieron una prevalencia estimada del 0,06 % (IC 95 %: 0,02-0,14). Cinco de estas infecciones (0,04 %; IC 95 %: 0,01-0,11) eran infecciones

activas no diagnosticadas y las restantes eran infecciones activas con diagnóstico incompleto. Las infecciones activas no diagnosticadas suponen el 9 % de todas las infecciones que en algún momento presentaron ARN VHC detectable. Por cada 1.880 personas analizadas, se detectó una infección activa no diagnosticada (Tabla 4). En población de 20 a 79 años, la prevalencia de infecciones no diagnosticadas fue del 0,06 %.

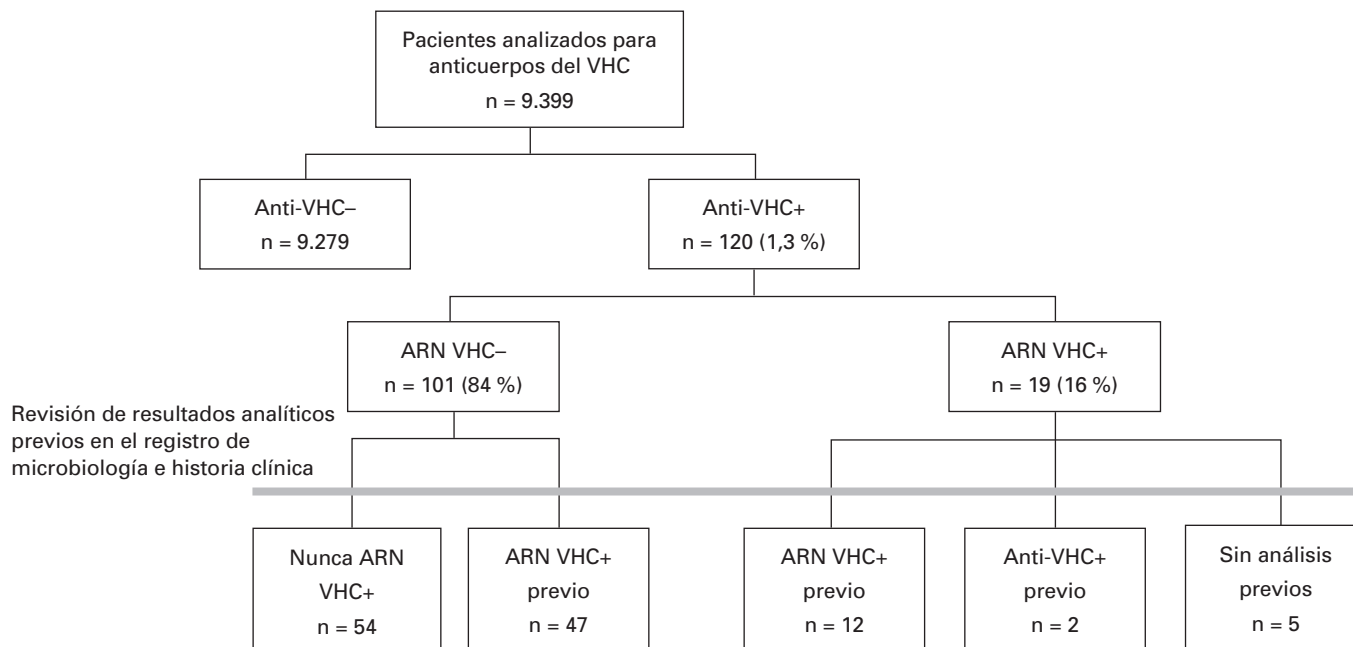


Fig. 1. Esquema del estudio en pacientes quirúrgicos VHC: virus de la hepatitis C; anti-VHC: anticuerpos frente al VHC.

DISCUSIÓN

En 2017-2019 en Navarra estimamos una prevalencia de infección activa por el VHC no diagnosticada del 0,04 % y de infecciones con diagnóstico incompleto del 0,02 %. Esta situación no fue estática, ya que durante el periodo 2017-2019 se diagnosticaron cinco infecciones por 100.000 personas-año, por lo que a este ritmo se necesitarían ocho años para la detección de todas las infecciones no diagnosticadas estimadas, sin incluir las nuevas infecciones que puedan producirse. Las infecciones no diagnosticadas se distribuyeron en ambos sexos y en rangos amplios de edad, lo que dificulta las estrategias para su detección. La validez de estas estimaciones quedó reforzada por la buena representatividad de la muestra por sexo, edad y nacionalidad con respecto a la población.

En el rango de edad de 20 a 80 años la prevalencia de infecciones no diagnosticadas fue del 0,06 %, que coincide con la obtenida en el estudio de seroprevalencia en España (26). La estimación de infecciones no diagnosticadas en el presente estudio fue algo superior al 0,03 % obtenido en un estudio con idéntica metodología en 2014-2016, aunque los intervalos de confianza se solapan (27).

El interés asistencial y epidemiológico de la infección por VHC se centra en las personas con infección activa, que son las potenciales transmisoras y candidatas al tratamiento antiviral, por lo que cualquier estrategia de cribado ha de planificarse en función de estas infecciones y no del total de personas con anti-VHC positivo. El porcentaje de infecciones activas que permanecían sin diagnosticar fue un indicador importante en estudios seroepidemiológicos previos (2,26,27), pero actualmente la práctica totalidad de las infecciones activas diagnosticadas se tratan y curan, por lo que este porcentaje tiende a aumentar perdiendo su significado original.

Además del diagnóstico clínico habitual, en el periodo de estudio se desarrollaron intervenciones dirigidas a mejorar

el diagnóstico de la infección activa por el VHC y basadas en el cribado oportunista selectivo según los criterios del PEAHC (4,30-32). También se informó a cada médico de Atención Primaria de sus pacientes con resultados de anti-VHC positivos previos en los que no se había determinado la carga viral (31,32). La existencia de buenos registros históricos de laboratorio permitió diferenciar como diagnósticos incompletos a pacientes que en otro caso hubieran pasado a engrosar las infecciones activas no diagnosticadas. La ventaja de ello fue el poder citar directamente a los pacientes con diagnóstico incompleto, consiguiendo un diagnóstico mucho más eficiente y rápido. Los resultados del presente estudio reflejan todas estas intervenciones.

Nuestro estudio muestra los resultados esperables en un cribado poblacional, estimados a partir de la muestra de pacientes quirúrgicos, y los del cribado oportunista selectivo en Atención Primaria basado en los criterios del PEAHC. El rendimiento más alto se consiguió en Atención Primaria, donde por cada 433 personas analizadas se diagnosticó una infección activa. El rendimiento de un cribado poblacional como el de los pacientes quirúrgicos fue mucho menor, ya que se necesitaron 1.880 determinaciones para diagnosticar una infección activa, si bien, al restringir este cribado al grupo de 45 a 64 años, el rendimiento mejoró hasta 795 pacientes que sería necesario analizar para diagnosticar una infección activa.

Atención Primaria tiene la ventaja de estar en primera línea asistencial y conocer bien a sus pacientes, lo que permite un cribado dirigido eficiente. Además, el cribado oportunista en Atención Primaria apenas genera actividad asistencial extra, ya que se analizan pacientes que consultan y a los que se les extrae sangre por otros motivos, a diferencia del cribado poblacional, que es una actividad extra con coste sanitario y molestias para los pacientes.

El diagnóstico en Atención Primaria en pacientes que consultan por otros motivos deja fuera a pacientes que

no consultan. El cribado poblacional se dirige a la población independientemente de su contacto con el sistema sanitario, pero suele restringirse a un rango de edad y la captación requiere participación voluntaria, lo que también puede dejar infecciones activas sin diagnosticar.

La proporción de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis no mostró diferencias significativas entre las infecciones activas que se detectaron en el cribado prequirúrgico y en Atención Primaria. Esto sugiere que el cribado poblacional no supondría un cambio significativo en el estadio de las infecciones diagnosticadas.

La combinación de ambas estrategias conseguiría una mayor captación de infecciones no diagnosticadas. No obstante, la incorporación de un cribado poblacional tendría que evaluarse en vista del balance entre el coste incremental y el beneficio marginal que supone añadir este cribado sobre el diagnóstico oportunista selectivo ya existente.

El presente estudio presenta algunas limitaciones. Los pacientes con cirugía programada pueden no ser representativos de la población general, ya que han tenido contacto reciente con el sistema sanitario y podrían haber tenido más oportunidades diagnósticas. No obstante, el cribado serológico se aplicó independientemente de antecedentes de riesgo y de resultados de pruebas previas, y la muestra incluyó un 1,49 % de la población con una distribución similar por sexos y nacionalidad.

Las serologías de Atención Primaria mezclan pacientes que se analizaron por sospecha clínica y otros que se analizaron por las recomendaciones de cribado selectivo, sin que sea posible separar estos dos tipos de indicaciones.

El presente estudio se ha limitado a describir retrospectivamente los resultados de las determinaciones sin influir en la práctica asistencial. El cribado de VHC en pacientes quirúrgicos ha sido útil para monitorizar la prevalencia de infecciones activas en la población general. Desde el punto de vista asistencial, ha permitido el diagnóstico de infecciones activas que permanecían sin diagnosticar y que estos pacientes hayan podido recibir tratamiento específico. En el resto de los pacientes se descartó la infección activa aprovechando una extracción de sangre que iba a realizarse en cualquier caso y su coste incremental fue solo el de la determinación de anti-VHC. En resumen, esta actividad ha aportado un beneficio para los pacientes y para el sistema sanitario.

En conclusión, en Navarra estimamos una prevalencia de infecciones activas por el VHC no diagnosticadas similar a la encontrada en la encuesta de seroprevalencia nacional y observamos progresos notables en su reducción. Los resultados del cribado en pacientes quirúrgicos ofrecen un buen indicador para monitorizar la prevalencia de estas infecciones. El refuerzo del diagnóstico en Atención Primaria con un cribado oportunista selectivo ha contribuido de forma muy eficiente a reducir las infecciones no diagnosticadas, estimándose que se necesitarán unos ocho años para su eliminación si se mantiene el ritmo actual. La implantación de cribados poblacionales podría acelerar este proceso, aunque con una eficiencia menor.

FUENTES DE 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) y la European Joint Action 761318 - INTEGRATE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)* 2006;127:113-7. DOI: 10.1157/13090276
2. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus AL, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014;21(Suppl 1):5-33. DOI: 10.1111/jvh.12247
3. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: WHO; 2014. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
5. Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, et al. Elimination of hepatitis C in Spain: adaptation of a mathematical model based on the public health strategic plan for addressing hepatitis C in the National Health System. *Med Clin (Barc)* 2017;148:277-82. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.12.018
6. 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
7. Mar J, Ibarrondo O, Martínez-Baz I, et al. Economic evaluation of a population strategy for the treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;110:621-8. DOI: 10.17235/reed.2018.5605/2018
8. Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MA. Value and innovation of direct-acting antivirals: long-term health outcomes of the strategic plan for the management of hepatitis C in Spain. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109:809-17. DOI: 10.17235/reed.2017.5063/2017
9. Alavi M, Law MG, Valerio H, et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. *J Hepatol* 2019;71:281-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.014
10. Crespo G, Trota N, Londoño MC, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol* 2018;69:11-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.02.012
11. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, et al. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology* 2017;153:996-1005. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.012
12. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, et al. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. *Hepatology* 2020;71(1):44-55. DOI: 10.1002/hep.30823
13. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, et al. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut* 2018;67:2025-34. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316234
14. Butt AA, Yan P, Shuaib A, et al. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. *Gastroenterology* 2019;156:987-96. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.022

15. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf;jsessionid=>
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. World Health Organization Regional Office for Europe. Action Plan for the Health Sector Response to Viral Hepatitis in the WHO European Region; WHO/Europe: Copenhagen, Denmark; 2016. Acceso: 10 de febrero de 2020. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/318320/European-action-plan-HS-viral-hepatitis.pdf?ua=1
21. World Health Organization (WHO). Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Advocacy brief. Geneva: WHO; 2016. Acceso: 10 de febrero de 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206453/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf
22. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:135-84. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30099-8
23. Lazarus JV, Picchio C, Dillon JF, et al. Too many people with viral hepatitis are diagnosed late - with dire consequences. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:451-2. DOI: 10.1038/s41575-019-0177-z
24. Cabezas J, García F, Calleja Panero JL, et al. Fundamentos para aplicar una estrategia de cribado poblacional de la hepatitis C en España. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(1):64-70. DOI: 10.17235/reed.2019.6768/2019
25. Aguinaga A, Díaz-González J, Pérez-García A, et al. The prevalence of diagnosed and undiagnosed hepatitis C virus infection in Navarra, Spain, 2014-2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36:325-31. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.12.008
26. Grupo de trabajo del estudio de prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018). Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Acceso: 10 de febrero de 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECION_VHC_ESPANA2019.pdf
27. Servicio Cántabro de Salud. Estrategia para la eliminación de la hepatitis C en Cantabria. Acceso: 10 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.scsalud.es/documents/2162705/2529917/Hepatitis+C.pdf>
28. Consejería de Sanidad. Dirección General de Coordinación de Atención al Ciudadano y Humanización de la Asistencia Sanitaria. Libro Blanco de la Hepatitis C en la Comunidad de Madrid 2016-2019. Ed. julio 2017. Acceso: 10 de febrero de 2020. Disponible en: <http://www.comunidad.madrid/publicacion/1354663261085>
29. Crespo J, Albillos A, Buti M, et al. Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterol Hepatol* 2019;42:579-92. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.002
30. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Infección por el virus de la hepatitis C en Navarra, 2015-2017. *Boletín de Salud Pública de Navarra*, nº 93, agosto 2017. Acceso: 10 de febrero de 2020. Disponible en: <https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AECCD760-AB2A-4841-818A-FA53478FD6DC/389007/BOL9317.pdf>
31. Burgui C, Martín C, Juanbeltz R, et al. Recapture of patients with an incomplete diagnosis of hepatitis C virus infection. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(7):525-31. DOI: 10.17235/reed.2020.6944/2020
32. Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. Programa de eliminación de la hepatitis C en Navarra: el necesario papel de la Atención Primaria. *Boletín de Salud Pública de Navarra*, nº 104, julio 2019. pp. 5-8. Acceso: 10 de febrero de 2020. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AECCD760-AB2A-4841-818A-FA53478FD6DC/453684/BOL10419_2.pdf
33. Ministerio de Sanidad y Política Social. Documento marco sobre cribado poblacional; diciembre de 2010. Acceso: 10 de febrero de 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/Cribado_poblacional.pdf
34. Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. Toronto: John Wiley & Sons; 1973. Acceso: 10 de febrero de 2020. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bimj.19740160814>