

Elena Martínez Crespo

Pérdida de pacientes con infección
por el virus de la Hepatitis C
(VHC) en el sistema sanitario:
Cuantificación del problema y
análisis de los factores
relacionados.

Director/es

Lorente Perez, Sara
Serrano Aullo, Trinidad

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

**PÉRDIDA DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR
EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN EL
SISTEMA SANITARIO: CUANTIFICACIÓN DEL
PROBLEMA Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES
RELACIONADOS.**

Autor

Elena Martínez Crespo

Director/es

Lorente Perez, Sara
Serrano Aullo, Trinidad

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2021



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**PÉRDIDA DE PACIENTES CON INFECCIÓN
POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN
EL SISTEMA SANITARIO:
CUANTIFICACIÓN DEL PROBLEMA Y
ANÁLISIS DE LOS FACTORES
RELACIONADOS**

Autor

Elena Martínez Crespo

Directora

M^a Trinidad Serrano Aulló

Codirectora

Sara Lorente Pérez

Facultad de Medicina

Octubre 2020

Las directoras de tesis,

Dra. M^a Trinidad Serrano Aulló, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza.

Dra. Sara Lorente Pérez, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza.

CERTIFICAN:

Que la memoria de Tesis presentada por Dña. Elena Martínez Crespo con el título *“PÉRDIDA DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) EN EL SISTEMA SANITARIO: CUANTIFICACIÓN DEL PROBLEMA Y ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS”* para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, ha sido realizada bajo nuestra dirección, cumple los requisitos necesarios por la legislación vigente, se enmarca dentro de las líneas de investigación seguidas por la candidata durante sus estudios de Postgrado, coincide con el Proyecto de Tesis presentado originalmente y posee la calidad científica necesaria para la obtención de dicho título.

*A mis padres,
por construir con tanto esfuerzo el camino que me ha permitido llegar hasta aquí.*

*A Juan Luis y Olivia,
por hacer el viaje más fácil y divertido.*

Agradecimientos

Quisiera expresar mi gratitud a todas las personas que han formado parte de este proceso:

A la dra. Trinidad Serrano, directora de esta tesis, por brindarme la oportunidad de llevar a cabo este proyecto. Gracias por la confianza depositada en mí, por el tiempo y el esfuerzo invertido, y por el ánimo constante.

A la dra. Sara Lorente, codirectora de esta tesis y tutora durante el periodo de residencia, por su ayuda, dedicación e interés en mi formación como especialista.

A Ángel Lanas, profesor durante la etapa universitaria junto con Ricardo Sainz Samitier, por su labor docente y su capacidad para contagiar el entusiasmo por esta especialidad. Y posteriormente, como jefe de servicio, por el estímulo constante y la perseverancia a la hora de inculcarnos su espíritu investigador.

A cada uno de los integrantes del Servicio de Aparato Digestivo del HCU, adjuntos y compañeros de residencia con los que coincidí durante el periodo MIR, por hacerme sentir como en casa durante esos cuatro años de formación, y por ayudarme a crecer profesional y personalmente. Gracias especialmente a ambas directoras, Alberto y Miguel Ángel por introducirme en el mundo de la Hepatología y transmitirme vuestros conocimientos. A mis "R" mayores; Guillermo y María José, por los buenos consejos durante esa etapa. Y a Bea, Pedro y Marina por la suerte de reencontrarnos, ya como adjuntos, en Alcañiz. Gracias por vuestra acogida y por hacer más llevaderos los kilómetros compartidos.

Al dr. Rafael Benito por su aportación indispensable para que este trabajo pudiera llevarse a cabo. A Jessica Montero por su ayuda en la distancia. Y a Alberto Solanas, por su colaboración con el análisis estadístico.

A mi familia y amigos, por su paciencia, interés y apoyo.

Por último, gracias a todos los pacientes, sin los que nunca habría sido posible la realización de esta tesis.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. Virus de la Hepatitis C.....	7
1.1.1. Clasificación taxonómica.....	7
1.1.2. Características estructurales y organización genómica.....	7
1.1.3. Ciclo replicativo viral.....	8
1.2. Vías de transmisión.....	9
1.2.1. Transmisión asociada a la asistencia sanitaria.....	10
1.2.2. Consumo de drogas por vía intravenosa.....	14
1.2.3. Vía sexual.....	15
1.2.4. Vía vertical.....	16
1.2.5. Otras vías de transmisión.....	17
1.3. Historia natural de la infección por el VHC.....	18
1.3.1. Manifestaciones clínicas.....	20
1.4. Magnitud del problema.....	22
1.4.1. Incidencia y prevalencia en la población general.....	22
1.4.2. Grupos poblacionales de riesgo.....	28
1.4.3. Carga de la enfermedad.....	30
1.5. Agenda 2030.....	32
1.5.1. Respuesta internacional: análisis de la situación actual.....	33
1.5.2. Estado de la situación en España.....	35
1.6. El camino hacia la eliminación.....	36
1.6.1. La cascada de cuidados del VHC.....	36
1.6.2. Estrategias de screening poblacional: modelos de ejecución de cribado.....	37
1.6.3. Diagnóstico microbiológico.....	42
1.6.4. Linkage to care: vinculación del diagnóstico a los cuidados.....	45
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	55
3. OBJETIVO.....	57
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
4.1. Diseño del estudio.....	59

4.2.	Población objeto de estudio	62
4.2.1.	Diseño muestral: selección y composición de la muestra	62
4.2.2.	Definición de casos “perdidos”	63
4.3.	Variables a estudio	63
4.3.1.	Descripción de las variables	63
4.4.	Fuentes de los datos.....	70
4.5.	Análisis estadístico	71
4.6.	Consideraciones éticas	72
5.	RESULTADOS	73
5.1.	Identificación de los pacientes perdidos en el sistema.....	73
5.1.1.	Características basales de la población seropositiva (anti-VHC+).....	73
5.1.2.	Descripción y análisis en función de la existencia de derivación a Atención Especializada	80
5.1.3.	Descripción y análisis en función de la existencia de pérdida de seguimiento ..	85
5.1.4.	Estudio de los dos grupos principales: pacientes no derivados y pacientes con pérdida de seguimiento	88
5.1.5.	Análisis multivariante	90
5.2.	Evaluación del programa.....	92
5.2.1.	Intervención	92
5.2.2.	Reintroducción de pacientes en el circuito asistencial	96
5.3.	Encuestas.....	103
5.3.1.	Cuestionarios.....	103
5.3.2.	Test de evaluación de conocimientos	109
5.3.3.	Encuesta de satisfacción	110
6.	DISCUSIÓN.....	111
7.	CONCLUSIONES	133
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	135
9.	ANEXOS	151
9.1.	Anexo I.....	151
9.2.	Anexo II.....	152
9.3.	Anexo III.....	153
9.4.	Anexo IV	154
9.5.	Anexo V	155
9.6.	Anexo VI	160

9.7.	Anexo VII	161
9.8.	Anexo VIII	162

LISTA DE ABREVIATURAS

- **AAD:** antivirales de acción directa
- **AEEH:** Asociación Española para el Estudio del Hígado
- **Agc:** antígeno core
- **ALT:** alanina aminotransferasa
- **Anti-VHC:** anticuerpos frente al virus de la hepatitis C
- **ARN:** ácido ribonucleico
- **AST:** aspartato aminotransferasa
- **CHC:** carcinoma hepatocelular
- **CIE-11:** Clasificación Internacional de Enfermedades para las Estadísticas de Mortalidad y Morbilidad, 11ª revisión.
- **CLIA:** inmunoensayo quimiluminiscente
- **CV:** carga viral
- **DM:** diabetes mellitus
- **DUSP:** diagnóstico en un solo paso
- **ECDC:** Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades
- **EEUU:** Estados Unidos
- **EIA:** enzimoimmunoensayo
- **ET:** elastografía de transición
- **ETS:** enfermedades de transmisión sexual
- **HBsAg:** antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
- **HCE:** historia clínica electrónica
- **HSH:** hombres que tienen sexo con otros hombres
- **IFN:** Interferón
- **IMC:** índice de masa corporal
- **IP:** inhibidor de la proteasa
- **MELD:** *Model of End-Stage Liver Disease*
- **Nt.:** nucleótido
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PDR:** pruebas de diagnóstico rápido

- **PEAHC:** Plan Estratégico para el Abordaje de la hepatitis C
- **PQID:** personas que se inyectan drogas
- **RBV:** Ribavirina
- **RVS:** respuesta viral sostenida
- **RVS12:** respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento
- **RVS24:** respuesta viral sostenida 24 semanas tras la finalización del tratamiento
- **TB:** tuberculosis
- **UDI:** Usuarios de drogas por vía intravenosa
- **VHB:** virus de la hepatitis B
- **VHC:** virus de la hepatitis C
- **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Virus de la Hepatitis C

1.1.1. Clasificación taxonómica

La hepatitis C es una enfermedad de origen infeccioso causada por el virus de la hepatitis C (VHC), descubierto en 1.989 (1). Se trata de un patógeno exclusivamente humano, que taxonómicamente se identifica como miembro de la especie Hepacivirus C, la primera en ser descrita y la mejor caracterizada del género(2).

1.1.2. Características estructurales y organización genómica

El virión mide unos 50-60 nm. de diámetro. Está formado por una envoltura externa, compuesta por las glicoproteínas de envoltura (E1 y E2), bajo la cual se encuentra la nucleocápside, de unos 30-35 nm., constituida por la proteína Core (C) rodeando al ARN viral (3). El genoma consiste en una única molécula de ARN de polaridad positiva, que se compone de un único marco de lectura (ORF; "Open reading frame") flanqueado por dos regiones no codificadas (UTR; "untranslated region") en los extremos 5' y 3', altamente conservadas y esenciales para la traducción y replicación viral (3-5). El marco de lectura codifica una poliproteína precursora que, tras ser procesada por proteasas virales y del huésped, da lugar 10 proteínas maduras(3-5) (Figura 1).

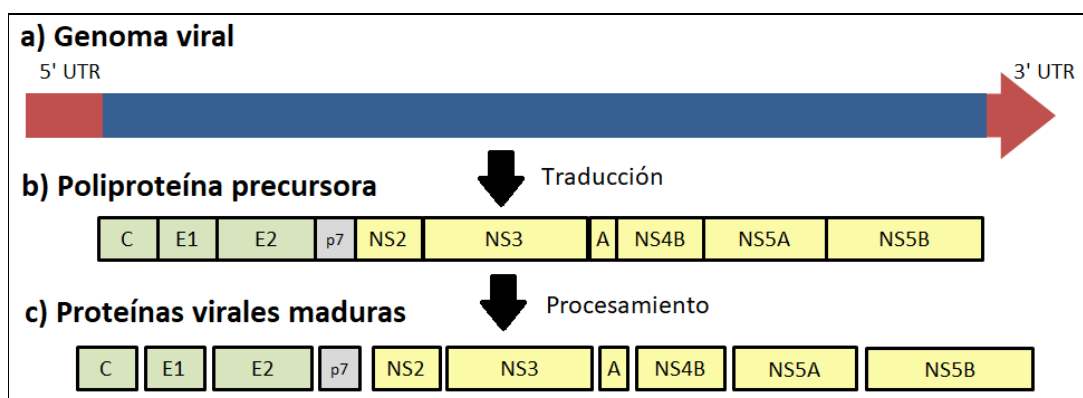


Figura 1. Esquema de la organización genómica y proteínas virales del VHC. a) Representación lineal del genoma viral; marco de lectura (azul), de entre 9.024-9.111 nucleótidos (nt), y regiones no traducidas (UTR: untranslated region) (rojo). b) Poliproteína precursora de 3.000 aminoácidos. c) Proteínas virales: estructurales (verde), p7 (gris) y no estructurales (amarillo).

1.1.2.1. Variabilidad genética

La variabilidad genética es una de las características biológicas más relevantes del VHC y obedece a dos hechos fundamentales; por un lado la elevada cinética de replicación viral (10^{12} viriones/día), y por otro la ausencia de capacidad correctora de errores de la ARN polimerasa (1 error por cada 10^4 o 10^5 nt), lo que provoca una acumulación de sustituciones de nucleótidos, si bien la tasa de mutación no es homogénea a lo largo de todo el genoma viral(6). La consecuencia evolutiva a largo plazo es la aparición de virus genéticamente distintos. Estas variantes han sido asignadas como genotipos y subtipos siguiendo un sistema internacional de consenso para su clasificación y nomenclatura(7). Los genotipos se identifican con números arábigos según el orden de descubrimiento y su genoma completo difiere entre sí en un 30-35 %. Dentro de un mismo genotipo, los subtipos divergen en un 20-25% de su secuencia de nucleótidos y son identificados mediante una letra a continuación del genotipo (3, 4, 6, 7). En la actualidad existen 8 genotipos y 90 subtipos reconocidos por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus(8).

1.1.3. Ciclo replicativo viral

El virus replica principalmente en el citoplasma de hepatocitos, aunque también se ha descrito replicación en localizaciones extrahepáticas, como en células mononucleares de sangre periférica o en el sistema nervioso central (SNC) (9). Durante el ciclo replicativo el ARN no llega a integrarse en el genoma del huésped, lo que hace posible la curación virológica.

1.2. Vías de transmisión

Los primeros conocimientos acerca de la epidemiología básica del VHC se produjeron antes, incluso, que el propio descubrimiento del virus. Ya en la década de 1.970, se observó que la mayoría de casos de hepatitis postrasfusional no eran debidos al virus de la hepatitis A (VHA) ni al virus de la hepatitis B (VHB). Ello supuso la descripción de una nueva entidad, denominada hepatitis no A no B (HNANB), que con frecuencia comenzó a ser igualmente reportada en consumidores de drogas inyectadas, sin saber todavía con exactitud por aquel entonces en qué medida estarían contribuyendo ambos tipos de transmisión parenteral a la difusión del agente etiológico de esta enfermedad. En las décadas siguientes se llevaron a cabo estudios que permitieron caracterizar otros factores de riesgo adicionales asociados con la adquisición de la infección (10). A día de hoy sabemos que, aunque también ha sido demostrado el papel de la vía sexual y vertical, el VHC se transmite principalmente por vía parenteral, a través de contactos percutáneos cuantitativamente importantes y/o repetidos en el tiempo.

La rápida y amplia propagación del VHC solo pudo ser posible a través de rutas de transmisión altamente eficientes. Y esas condiciones idóneas se dieron durante el siglo XX, con el uso creciente de terapias parenterales y el consumo ilícito de drogas inyectadas, siendo consideradas las dos principales rutas históricas de diseminación a nivel global (10, 11). Pero desde finales del siglo XX, la progresiva mejora de las condiciones de salud y la adopción de medidas preventivas han generado brechas en ese patrón epidemiológico tradicional a lo largo de las distintas regiones geográficas. Mientras que los países con menores ingresos económicos continúan presentando altas tasas de infección de origen iatrogénico asociadas a prácticas y procedimientos médicos inseguros(12, 13), en los países industrializados, la fuerte reducción de las exposiciones en entornos sanitarios y la identificación de factores de riesgo emergentes han dado paso a un nuevo modelo de propagación basado en el auge de la vía sexual y en el resurgimiento del consumo intravenoso de drogas, el cual sigue constituyendo la principal fuente (68-90%) de las nuevas infecciones en estas regiones(10, 14-19).

A continuación se detallan los principales mecanismos de transmisión:

1.2.1. Transmisión asociada a la asistencia sanitaria

El desarrollo de la medicina moderna trajo consigo la aplicación y uso generalizado de diversos procedimientos médicos invasivos durante el siglo XX, como diálisis, cirugía, trasplantes de órganos sólidos, inyecciones o tratamientos dentales, así como el desarrollo de los primeros bancos de sangre destinados a la transfusión de productos sanguíneos (10).

1.2.1.1. Trasfusiones de sangre y derivados

Las transfusiones de sangre suponen un recurso vital indiscutible en la atención médica, pero al mismo tiempo pueden constituir un vector de enfermedades infecciosas causadas por patógenos transmitidos por la sangre, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VHB y VHC(20). Desde 1975, la Asamblea Mundial de la Salud ha destacado en varias de sus resoluciones la necesidad adoptar medidas nacionales en el ámbito de la salud pública que permitan alcanzar tres condiciones fundamentales en los sistemas modernos de transfusión: autosuficiencia basada en donaciones voluntarias y altruistas, seguridad y, por último, utilización óptima de la sangre y sus componentes (20). Sin embargo, según la Base de Datos Mundial sobre Seguridad de la Sangre (GDBS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) todavía existen diferencias significativas entre países según su grado de desarrollo (20).

El reclutamiento de donantes voluntarios altruistas puede ser especialmente complejo en los países de bajos ingresos por la mayor escasez de recursos, creencias religiosas o simplemente por no considerar la seguridad de la sangre una medida prioritaria (12, 20).

Los test de *screening* en donantes permiten, no solo evitar la propagación sanguínea del agente infeccioso, sino además localizar a aquellos individuos infectados que desconozcan su estado. La mejora del cribado sistemático universal y la implementación de criterios de preselección de donantes basados en conductas de riesgo (21, 22), han permitido reducir de forma drástica la transmisión del VHC, VIH y VHB a través de transfusiones en países desarrollados, alcanzado un nivel de seguridad

sin precedentes, estimado en < 1 caso por cada millón de transfusiones (12, 16). Sin embargo, la seguridad de la sangre continúa siendo motivo de preocupación en países de bajos y medianos ingresos, donde la prevalencia de las infecciones transmisibles por esta vía es elevada, y la calidad y cobertura del análisis de sangre es inadecuada (20). Los últimos datos indican que solo son examinadas el 66% de las donaciones en los países de bajos ingresos. De éstos, 11 países todavía no realizan de forma rutinaria *screening* para la detección del VHC en todos los donantes, dentro de los cuales 9 y 7 países tampoco lo hacen para el VHB ni VIH, respectivamente (20).

El tercer aspecto sobre el que también existen importantes diferencias es la indicación de la transfusión. Los destinatarios, y por tanto los sujetos más expuestos a los potenciales riesgos de esta práctica, difieren enormemente. Mientras que en los países desarrollados el principal uso de la transfusión de sangre o hemoderivados es el soporte cardiovascular postquirúrgico y el manejo de complicaciones de los tumores sólidos y neoplasias hematológicas en pacientes de edad avanzada, en los países en desarrollo constituyen el tratamiento de anemias infantiles y de las complicaciones relacionadas con el embarazo (20). En este entorno, las transfusiones podrían suponer un gran impacto en el mantenimiento de altas tasas de prevalencia de infección y una potencial amplificación posterior de la infección a través de otras rutas de diseminación no iatrogénicas(10).

1.2.1.2. Técnicas de inyección inseguras

El riesgo de infección a través de este mecanismo resulta de la combinación de dos factores; frecuencia de exposición (es decir, número de inyecciones/persona/año) y nivel de medidas destinadas al control de infecciones, de tal forma que una elevada de tasa de inyecciones terapéuticas, administradas bajo unas insuficientes medidas de seguridad, puede resultar en una alta prevalencia de infección por VHC en la población general (18). Se consideran prácticas inseguras la reutilización del material sin esterilización posterior (incluida la reintroducción de equipos de inyección en viales multidosis), los accidentes biológicos por pinchazo con aguja en los trabajadores de la salud, la gestión insegura de los residuos y el uso excesivo de la vía parenteral en

situaciones en las que existan formulaciones orales disponibles que sea igualmente efectivas (como antibióticos, analgésicos o vitaminas) (12, 23).

Las primeras campañas masivas e inseguras de inyecciones terapéuticas comenzaron a principios del siglo XX, coincidiendo con la producción a gran escala de jeringas de vidrio y otros dispositivos (12). Con la generalización de las terapias inyectables, también lo hizo el potencial riesgo de propagación del VHC. Todo ello implicó, durante el pasado siglo, una contribución sustancial a la carga de infección presente en la actualidad. El mejor ejemplo de este tipo de transmisión iatrogénica es la epidemia que tuvo lugar en Egipto durante las campañas de salud pública nacional contra la esquistosomiasis realizadas entre 1.920-1.980, mediante la administración parenteral de “tártaro emético” (tartrato de antimonio y potasio), que supusieron la creación de un gran reservorio humano y la mayor prevalencia nacional (15-20%) de anticuerpos frente al VHC (Anti-VHC) en todo el mundo (24). Otro ejemplo de epidemia, aunque a menor escala que la del país egipcio, ocurrió en Irlanda durante los años 1.977 y 1.978 a través de la administración de la vacuna anti-D (inmunoglobulina anti-Rh) a mujeres embarazadas(25).

La instauración de estrategias preventivas durante las últimas dos décadas ha supuesto una disminución de la propagación del VHC a través de esta vía. Se estima que en el año 2.000, las inyecciones administradas en condiciones inseguras causaron 2 millones de nuevas infecciones por el VHC (responsables del 40% de los casos)(26), mientras que en el año 2.010 se redujeron a 315.000 (27). Este descenso de la transmisión iatrogénica, de aproximadamente un 83%, se debe fundamentalmente a la reducción del porcentaje de reutilización del material, el cual cayó del 39,8% al 5,5% en dicho periodo (27, 28).

A pesar de ello, en algunas regiones con escasos recursos económicos todavía no se dispone de suministros suficientes de jeringas estériles, la administración parenteral se realiza fuera de entorno médico y se produce un número excesivo de inyecciones de fármacos que podrían administrarse de forma alternativa por vía oral (10). Este uso desmedido e inseguro justifica que las inyecciones terapéuticas sigan siendo

excelentes vectores para la propagación del VHC y globalmente aún constituyan a día de hoy la principal causa de transmisión de la infección (11, 12).

1.2.1.3. Otros tipos de transmisión asociada a entornos sanitarios

La hemodiálisis constituye otra posible fuente de infección iatrogénica dentro del ámbito sanitario. A diferencia de las recomendaciones sobre el manejo de los equipos en pacientes infectados por VHB para la prevención de la transmisión en este entorno, en el caso del VHC y VIH no se requiere el uso de máquinas de diálisis dedicadas especialmente a este fin. Basta con el cumplimiento estricto de los procedimientos de limpieza y desinfección aconsejados por las guías (29-31). La aplicación de estas medidas ha permitido reducir la propagación de la infección por el VHC. Sin embargo, y a pesar del amplio conocimiento de este riesgo, la transmisión paciente a paciente ha continuado describiéndose de forma repetida, reflejando la falta de adherencia a estas precauciones (32).

La transmisión del VHC también se ha relacionado con técnicas invasivas diagnósticas y terapéuticas como la endoscopia digestiva (33), con intervenciones quirúrgicas y con tratamientos dentales (34) entre otros, principalmente por la aparición de fisuras en las medidas preventivas universales durante la realización de dichos procedimientos, e incluso en el conjunto de cuidados proporcionados dentro del entorno médico durante el proceso de asistencia hospitalaria. Un estudio prospectivo realizado en una unidad hepática perteneciente a un hospital español de atención terciaria demostró que la duración de la estancia hospitalaria (>10 días) y la presencia de un compañero de habitación con infección por VHC, fueron los dos factores de riesgo más relevantes asociados con la adquisición de esta infección durante el ingreso. En algunos casos se identificó el intercambio de artículos personales (maquinillas de afeitarse, cepillos de dientes) entre compañeros de habitación, mientras que en otros fue el equipo compartido de enfermería quien actuó como vector (9). En este aspecto, el entorno sanitario puede ser el escenario responsable de la propagación de la infección, donde los profesionales sanitarios no solo son susceptibles de sufrir accidentes biológicos, sino que además pueden actuar como potenciales vectores en la transmisión de este agente patógeno.

1.2.2. Consumo de drogas por vía intravenosa

Desde la segunda mitad del siglo XX el consumo de drogas inyectables sigue constituyendo una de las principales rutas de transmisión, especialmente en países desarrollados(10). A nivel mundial, la OMS sitúa esta práctica como el mecanismo responsable del 23% las nuevas infecciones producidas por el virus de la hepatitis C y estima que, de los pacientes que presentan infección crónica, un 8% son usuarios actuales de drogas intravenosas (11). En Estados Unidos (EEUU), más de dos tercios de las infecciones por el VHC son atribuibles a este consumo (35). En Europa, siguiendo la línea de otras regiones desarrolladas, esta vía es responsable del 78% del total de infecciones por el VHC con una ruta de transmisión conocida, existiendo importantes variaciones entre países; en Finlandia e Irlanda el consumo de drogas intravenosas está detrás del 70% de los nuevos casos, mientras que en Rumanía lo hace en menos del 10%(19).

Los usuarios de drogas por vía intravenosa (UDI), es decir, aquellas personas que se inyectan drogas (PQID) o lo han hecho en el pasado, cuentan con las mayores tasas de prevalencia de infección crónica de VHC (10, 19). Son tres los motivos fundamentales que explican el calibre y la persistencia de esta fuente de infección. El primero de ellos está relacionado con el patrón de consumo. Se trata de una práctica que habitualmente se produce en un contexto grupal, con carácter reincidente, donde el intercambio y reutilización del material no estéril ocurren de forma frecuente(18). El segundo aspecto está relacionado con la infectividad del virus; la transmisión percutánea del VHC es extremadamente rápida y eficiente, siendo el riesgo 10 veces superior que con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (36, 37). Este hecho justifica que, para que tenga lugar la propagación del VHC a través de esta vía, se requieran menos compañeros de consumo que los necesarios para la difusión del VIH (38). Muestra de ello es que, entre UDI, se observa una prevalencia 3,5 veces mayor del VHC que de VIH y, aunque puede darse la transmisión simultánea de ambos virus, lo habitual es que la infección por el agente hepatotrópico preceda al linfotrópico (37, 38). El tercer punto a destacar es la viabilidad del agente infeccioso; se ha demostrado su capacidad para sobrevivir en el entorno a temperatura ambiental, al menos durante

16 horas, por lo que superficies y objetos contaminados con sangre infectada pueden actuar como reservorios para la transmisión posterior del virus(39). De esta forma, y aunque las agujas y jeringas constituyen los vehículos principales para la transmisión directa del virus, los restos de sangre presentes en cualquiera de los otros dispositivos utilizados durante el proceso de preparación e inyección de droga (hisopos, tableros, torniquetes) podrían constituir una fuente de infección indirecta, explicando así por qué los programas de reducción de daños tienen un impacto limitado en la prevención de la infección por el VHC en PQID (38-40).

1.2.3. Vía sexual

Uno de los aspectos más controvertidos de la epidemiología del VHC es el grado en que este agente infeccioso se transmite por vía sexual. La evidencia acumulada indica que es posible la propagación a través de la exposición de la mucosa a sangre infectada o fluidos derivados del suero, aunque de una forma mucho menos eficiente que en el caso del VIH y VHB (10). Estudios transversales a largo plazo han demostrado una baja prevalencia dentro de parejas heterosexuales monógamas, con un riesgo estimado de contagio de 1/190.000 relaciones sexuales (41).

Sin embargo, la transmisión del VHC por vía sexual aumenta notablemente en presencia del VIH, y en particular cuando la condición de VIH preexistente se da en hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) (18), siendo la probabilidad de coinfección por VHC 8 veces mayor que en HSH no infectados por VIH(42) . Desde el punto de vista biológico, existen una serie de mecanismos relacionados con el VIH que pueden condicionar mayor infectividad del VHC y susceptibilidad individual al contagio por vía sexual, como el aumento de la carga viral en el semen y la alteración inmunitaria a nivel de la mucosa gastrointestinal, respectivamente(43). No obstante, los motivos que justifican el fuerte papel del VIH en la transmisión per mucosa del VHC parecen obedecer a factores conductuales más que biológicos. Las mismas prácticas y comportamientos sexuales de alto riesgo que han sido responsables del auge de enfermedades de transmisión sexual (ETS) observado en el colectivo de hombres VIH+ que tienen sexo con otros hombres (coito anal, sexo grupal, parejas casuales múltiples, *fisting*, uso de juguetes sexuales, etc.) facilitan, del mismo modo, la mayor exposición

al VHC a través del trauma mucoso (37, 42, 43). Pero además, la propia existencia de ETS que cursen con lesiones ulcerosas, supone por sí misma un factor de riesgo adicional para la adquisición del VHC por vía sexual (44).

Desde comienzos del siglo XXI, y de modo repentino, la infección por VHC ha alcanzado una incidencia alarmante dentro de la población de hombres VIH+ que tienen sexo con otros hombres a nivel de Europa, EEUU, Canadá y Australia, emergiendo en estas zonas en forma de brotes epidémicos conectados entre sí a través de una gran red internacional que facilita la rápida y continua propagación del virus dentro de esta comunidad (42, 43). La vinculación de los casos incidentes observados en las principales capitales de Europa (Berlín, Londres, París y Amsterdam) es un hecho respaldado por la gran proporción (74%) de HSH europeos infectados con cepas 1a y 4d. Lo más probable, según el análisis filogenético, es que estos subtipos se hayan introducido en la comunidad de HSH a través de una transferencia desde la población UDI (42).

Aunque no existen estimaciones disponibles que permitan conocer en qué medida está contribuyendo este problema emergente a la transmisión general del VHC, lo cierto es que estamos presenciando un cambio trascendental en la epidemiología y en el patrón de propagación histórico del virus con implicaciones en la carga futura de la enfermedad, donde los factores permucosos se están convirtiendo en una ruta de infección y reinfección potencialmente importante dentro del colectivo de HSH (especialmente entre aquellos individuos infectados por el VIH), en el cual el VHC ya es considerada una ETS más (10, 11, 42).

1.2.4. Vía vertical

Desde la aplicación del cribado de sangre y derivados sanguíneos, y especialmente en aquellas regiones que cuentan con una elevada prevalencia de infección por el VHC entre las mujeres en edad reproductiva, esta vía de transmisión ha ganado importancia en términos relativos dentro de la población pediátrica, hasta situarse como el principal mecanismo de transmisión en niños (45).

La transferencia placentaria de IgG puede ocurrir de forma pasiva durante el embarazo, por lo que es posible la detección Anti-VHC durante los primeros meses de vida del lactante, incluso hasta el año y medio de edad (45-47), sin que ello sea sinónimo de infección crónica.

La vía vertical hace referencia a la transmisión materno-infantil del virus, la cual afecta al 4-8% de los hijos de madres virémicas(13), y abarca tres rutas potenciales de propagación: intrauterina, intraparto y postnatal (47, 48). La transmisión intrauterina supone el 30-50% de los casos y se define por la aparición de ARN del virus en el suero del recién nacido durante los tres primeros días de vida. Cuando la detección se realiza dentro de los 28 días siguientes al nacimiento, se habla de infección periparto (periodo que abarca el intrauterino tardío e intraparto). Este es el mayor momento de transmisión de madre a hijo, correspondiente con un 60% de los eventos, mientras que la transmisión postparto o postnatal es excepcional (48).

La coinfección materna por VIH es un factor crítico en la difusión del VHC a través de la vía vertical y se ha asociado con un incremento del riesgo de hasta cuatro o cinco veces (45, 47), aumentando la transmisión del VHC en estos casos a un 10,8%-25% de los hijos(13). Otros factores como la edad materna, el genotipo del virus y la lactancia materna no han mostrado asociación con la transmisión del virus a través de esta vía (45).

1.2.5. Otras vías de transmisión

Aparte de aquellas vías epidemiológicas claramente demostradas, existen otras biológicamente plausibles derivadas de actividades y comportamientos que supongan una exposición percutánea a la sangre o fluidos corporales, si bien no existen datos suficientes para determinar su contribución en la transmisión del VHC ni para calibrar el impacto que suponen sobre la carga global de la infección.

Aquí se incluirían la realización de tatuajes, perforaciones corporales (*piercings*) y procedimientos con fines cosméticos y/o terapéuticos (acupuntura, mesoterapia, *cupping* o ventosaterapia, etc.), el consumo de drogas intranasales asociado a uso

compartido de los equipos de inhalación (como en el caso de la cocaína) y algunos rituales o prácticas culturales como la escarificación o circuncisión(13, 18, 49).

1.3. Historia natural de la infección por el VHC

La historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C es el resultado de la influencia de factores dependientes del huésped, del propio patógeno viral y del ambiente (Figura 2), y en la mayoría de casos se caracteriza por un curso evolutivo con tendencia a la cronicidad. Precisamente es el aspecto temporal el criterio establecido para definir la transición de la fase inicial o aguda, con una extensión máxima de 6 meses, a la crónica, de duración indefinida. Los sujetos que no logren la resolución espontánea de la infección albergarán el virus de por vida, salvo que reciban tratamiento para el mismo.

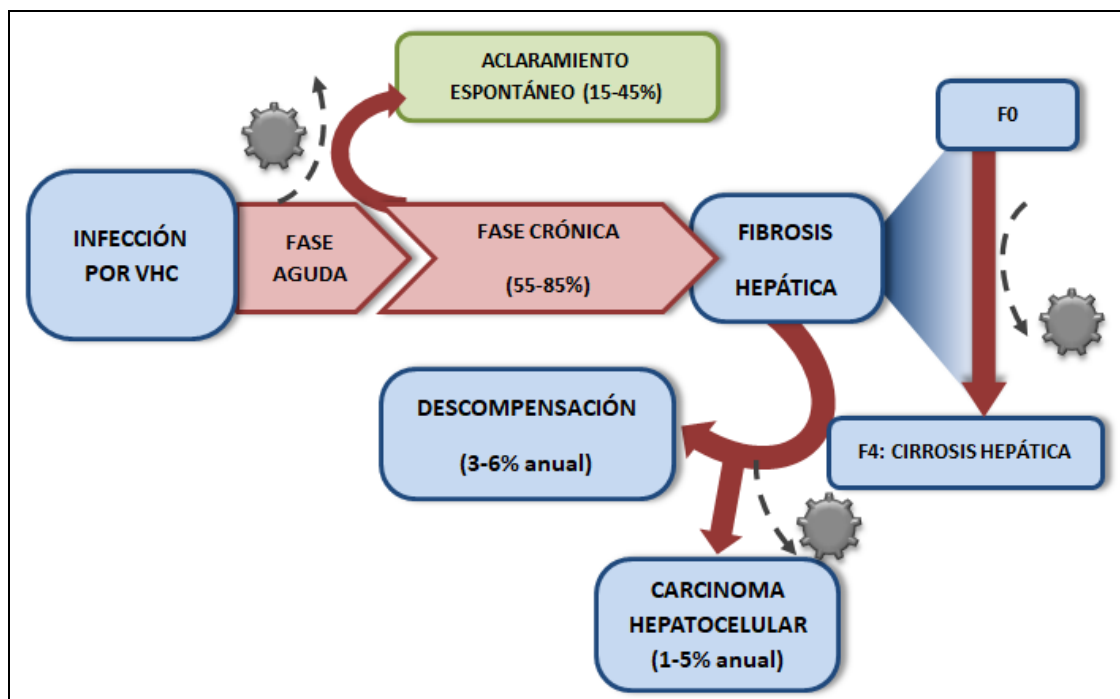


Figura 2. Historia natural de la infección por el VHC.

El aclaramiento viral se produce de forma espontánea en el 15-25% de los casos, aunque esta cifra puede aumentar al 45% según la población a estudio (15, 18, 25).

Ocurre fundamentalmente en la fase aguda de la infección, si bien se ha descrito también durante la fase crónica (15, 50) con una incidencia de 0,5%/año/persona (51). La probabilidad de eliminación espontánea de la infección se ha relacionado con diversos factores (Figura 2) como la forma de presentación clínica de la infección aguda, la edad, el género, la raza y la respuesta inmune.

Entre el 55 y el 85% de los sujetos expuestos al VHC alcanzarán la fase crónica, la cual se define por la persistencia de ARN viral en suero durante más de 6 meses tras el inicio de la infección aguda(18). Esta etapa es, por tanto, el resultado más común de la infección y se caracteriza por la inflamación hepática persistente (hepatitis crónica) que deriva en fibrosis progresiva del hígado, la cual puede conducir a la aparición de cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular (CHC) (13, 15).

Aunque la fibrogenesis es un proceso continuo y gradual, no se produce de forma lineal, sino que la probabilidad de transición entre las distintas fases de fibrosis es variable (52). El desarrollo de cirrosis hepática es el hito más relevante en la historia natural de la hepatitis crónica, pero no es un suceso universal. De producirse, suele tratarse de un proceso lento y multifactorial en el que numerosos cofactores influyen e intervienen modulando la velocidad de progresión hacia cirrosis (Figura 2), un tiempo que puede oscilar desde varios años hasta décadas. Las estimaciones publicadas sobre la progresión de la fibrosis hepática son muy heterogéneas, con un riesgo que oscila generalmente entre el 10-30% durante un periodo de infección de 10-30 años(13, 15, 18, 35). Esta amplia variabilidad en las predicciones de la historia natural obedece a diferencias en el diseño de los trabajos y en la población a estudio, lo que supone a su vez prevalencias dispares de los factores asociados con una progresión más rápida de la fibrosis(52-54). No obstante, se estima que aproximadamente un 15% de los individuos con infección crónica progresarán a cirrosis durante los siguientes 15 años, un 16% lo hará en 20 años y el 41% en 30 años(35).

La mayoría de factores que incrementan el riesgo individual de progresión a cirrosis no son modificables (15, 53). Dentro de los factores dependientes del huésped destaca el sexo masculino (35, 53), la edad (≥ 30 -38 años) en el momento de la infección(35, 52), la presencia de comorbilidades asociadas con el síndrome metabólico como la

esteatosis hepática, obesidad (IMC>30 kg/m²), resistencia a la insulina o diabetes mellitus (DM) tipo 2, y situaciones que cursen con inmunosupresión, como la que se produce tras un trasplante de órgano sólido o durante la coinfección por el VIH (15, 16, 35, 54-56). Como factor ambiental, el consumo de alcohol (en cantidades ≥30-50 g/día) se ha asociado en numerosos estudios con una progresión más rápida y agresiva de la fibrosis hepática y, consecuentemente, con una mayor frecuencia de cirrosis (15, 35, 53).

Una vez establecida la cirrosis, pueden presentarse dos complicaciones fundamentales; por un lado la descompensación hepática, con una tasa de aparición anual del 3-6% y, por otro; el CHC, con un riesgo anual del 1-5%(15, 18), sin que ambas sean excluyentes entre sí. Con este último se ha descrito un aumento del riesgo individual en presencia de algunos factores (Figura 2) similares a los descritos en la progresión a cirrosis, como el sexo masculino, consumo de alcohol, esteatosis hepática, DM tipo 2, coinfección por VHB y VIH(15, 53, 54, 56, 57).

1.3.1. Manifestaciones clínicas

1.3.1.1. Hepatitis C aguda

La infección aguda suele pasar desapercibida desde el punto de vista clínico debido a su naturaleza asintomática u oligosintomática (53). Este curso frecuentemente silente dificulta su identificación y retrasa el diagnóstico. Alrededor del 20-25% de los infectados presenta síntomas durante la fase aguda, cuya aparición se produce entre la 3ª y 12ª semanas siguientes a la exposición (13, 54, 58). Generalmente son leves e inespecíficos, similares a los de la gripe (malestar general, debilidad, astenia, artralgias, mialgias, náuseas, dolor abdominal), aunque también pueden encontrarse manifestaciones más específicas de hepatitis viral como ictericia, presente en un tercio de los sujetos, o coluria(15). Durante las primeras 2-8 semanas de infección suele producirse la elevación de los niveles de ALT, alcanzando a menudo cifras superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad (54). La resolución espontánea de la infección durante la fase aguda no se asocia con secuelas a largo plazo. En aquellos

casos en los que no se produzca el aclaramiento viral, la transición de la hepatitis C aguda a la crónica suele ser subclínica (15).

1.3.1.2. Hepatitis C crónica

Durante esta etapa la infección sigue un curso progresivo, habitualmente silente, caracterizado por la inflamación hepática persistente que conduce a la fibrogénesis progresiva y remodelado arquitectural del órgano (15, 18). El amplio espectro clínico de esta fase abarca desde hepatitis C crónica asintomática sin enfermedad demostrable, hasta la enfermedad hepática avanzada o terminal (15, 52). La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase compensada, asintomática, seguida de otra fase de descompensación, marcada por el desarrollo de manifestaciones clínicas derivadas del aumento de la presión venosa portal como hemorragia varicosa, encefalopatía hepática y ascitis. Cualquiera de estos eventos supone un aumento del riesgo de muerte o incluso la necesidad de trasplante hepático (53).

1.3.1.3. Manifestaciones extrahepáticas

Aunque la principal diana del virus es el hígado, las consecuencias de la infección no solo están confinadas a este órgano. Otros tejidos también pueden verse involucrados dando lugar a una amplia variedad de manifestaciones extrahepáticas capaces de agravar el espectro clínico de la infección o incluso dominar el escenario clínico, y cuya prevalencia es, en la mayoría de casos, independiente de la gravedad de la enfermedad hepática (18, 59).

Los mecanismos a través de los cuales el VHC ejerce directa o indirectamente su acción son múltiples. Dentro de las manifestaciones relacionadas con el sistema inmune se engloban los efectos derivados de la hiperproliferación y/o hiperactivación de los linfocitos B, como los síndromes linfoproliferativos (gammapatía monoclonal y linfoma no Hodgking de célula B). Entre un 40-60% de los individuos infectados presentan crioglobulinas en suero (inmunocomplejos circulantes que precipitan de forma reversible con temperaturas inferiores a 37°C), si bien un porcentaje mucho menor de sujetos (5%) desarrolla consecuencias clínicas (vasculitis crioglobulinémica o síndrome crioglobulinémico) con un grado de expresión variable, siendo la triada de Meltzer

(púrpura, debilidad generalizada y artralgias) la expresión más característica(60). Otros procesos inmunomediados incluyen la glomerulonefritis membranoproliferativa, tiroiditis, liquen plano, síndrome Sjögren, neuropatía periférica, artritis reumatoide o fenómeno Raynaud (15, 18).

El VHC también induce trastornos endocrino-metabólicos (resistencia a la insulina, DM tipo 2, esteatosis hepática) y, a través del estado proinflamatorio, promueve la aterogénesis y las complicaciones derivadas de ésta (61). En función del territorio al que afecte la aterosclerosis, los individuos infectados pueden desarrollar eventos cerebrovasculares, enfermedad coronaria (infarto agudo de miocardio y/o fallo cardiaco) y enfermedad arterial periférica. Esta demostrada asociación ha posicionado al VHC como factor de riesgo para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares y cardiopatía de origen isquémico, independientemente de la coexistencia de factores comunes de riesgo cardiovascular y del grado de enfermedad hepática (61-63).

Las manifestaciones neuropsiquiáticas se han descrito hasta en el 50% de los pacientes aunque el vínculo causal con la infección crónica por el VHC no ha sido bien esclarecido. Destacan por su frecuencia la astenia, expresada como agotamiento físico y mental, la depresión y la disfunción cognitiva (13, 59).

1.4. Magnitud del problema

1.4.1. Incidencia y prevalencia en la población general

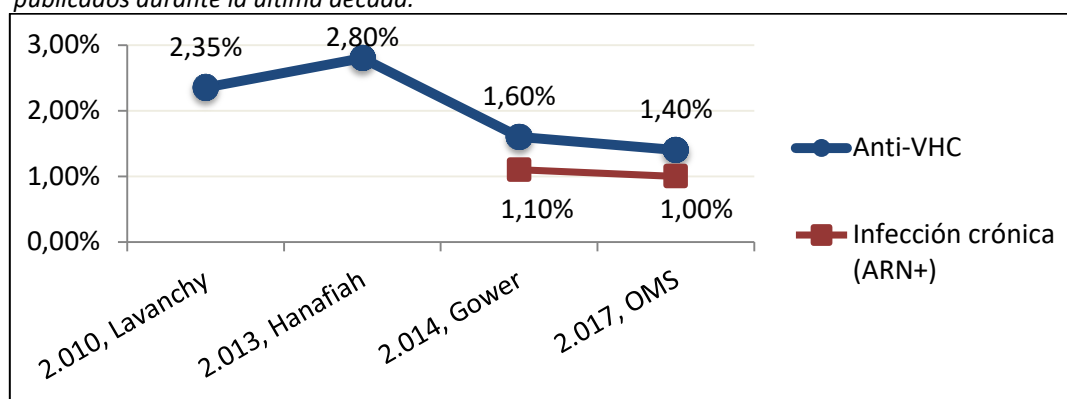
1.4.1.1. A escala mundial

Históricamente, cuantificar la infección por el VHC ha entrañado grandes dificultades debido a la naturaleza silente de la enfermedad y a su, relativamente, reciente descubrimiento (53, 64). Por otro lado, la distribución heterogénea del virus, tanto a nivel geográfico como entre los distintos grupos poblacionales, así como la ausencia de estudios robustos y de datos representativos y actualizados de la población infectada en más de la mitad de países, han añadido aún más complejidad a esta tarea (65). El

curso asintomático de la mayoría de infecciones agudas supone un importante obstáculo a la hora de realizar mediciones precisas sobre la incidencia, y ello explica que la mayoría de trabajos publicados se basen en datos de prevalencia, siendo los anticuerpos frente al VHC (Anti-VHC) el marcador más comúnmente utilizado (66).

A pesar de las mencionadas limitaciones, en la última década varios estudios han dirigido sus esfuerzos a establecer una estimación representativa de la prevalencia mundial a partir de la extrapolación de datos nacionales y regionales (Gráfico 1).

Gráfico 1. Prevalencia mundial de Anti- VHC (azul) e infección activa (rojo) reportada en trabajos publicados durante la última década.



En los años 2.010 y 2.013 la seroprevalencia (presencia de Anti-VHC) estimada a nivel mundial fue del 2,35% (159 millones de personas) y del 2,8% (184 millones), respectivamente(66, 67). En 2.014, al ajustar los datos a la población adulta y considerar la menor prevalencia en niños, la prevalencia de Anti-VHC se situó en el 1,6% (equivalente a 115 millones de personas seropositivas), y la prevalencia de infección crónica en el 1,1% (correspondiente con 80 millones de personas virémicas), lo que equivale a una proporción de infección activa del 70% (65). Los últimos datos proporcionados por la OMS fueron publicados en 2.017, aunque dichas estimaciones describen el escenario presente en 2015. En aquel momento aproximadamente 100,5 millones de personas tenían evidencia serológica de infección por el VHC, de los cuales el 71% (71,1 millones) presentaban infección activa. Estas cifras traducen una prevalencia de anticuerpos y de infección virémica del 1,4% y 1,0%, respectivamente, en la población mundial (11, 64, 68), lo cual es significativamente inferior a las estimaciones anteriores. Esta tendencia decreciente podría ser explicada en gran

parte por una mejora de los test serológicos, con menor número de falsos positivos y por la menor prevalencia en las estimaciones del continente africano. Además, el envejecimiento de la población y el aumento de la mortalidad por causas relacionadas con la enfermedad hepática también pueden haber contribuido a la reducción de la prevalencia (18, 68).

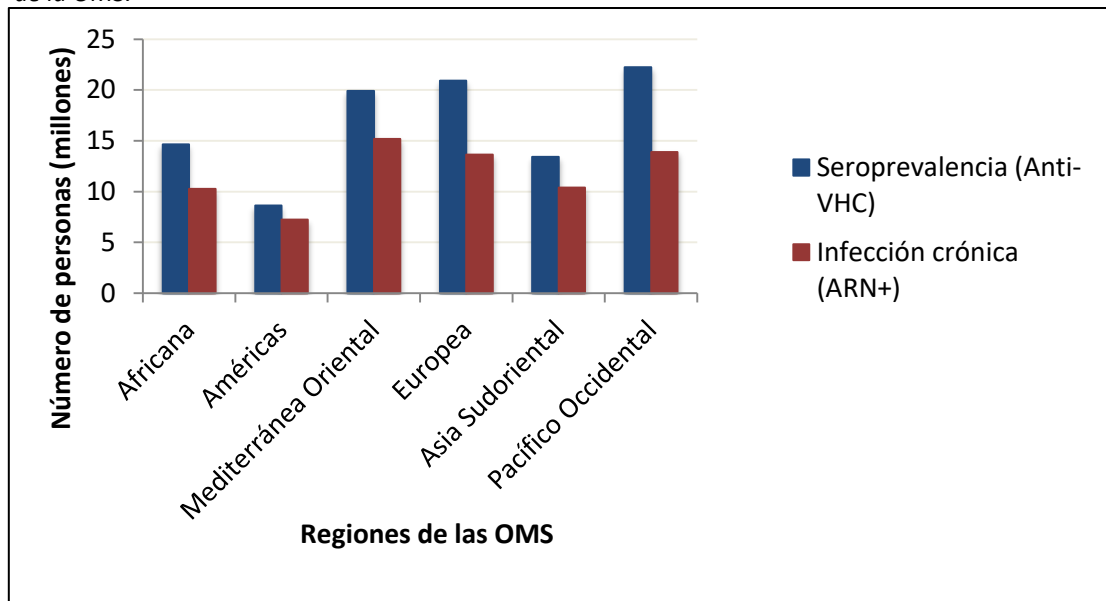
Varios estudios sugieren, asimismo, una disminución en la incidencia desde la segunda mitad del siglo XX. Pese a ello, en el año 2.015, 1,75 millones de personas se infectaban anualmente por el VHC, cifra correspondiente con una ratio de incidencia global de 23,7/100.000 habitantes(11).

1.4.1.2. Distribución geográfica

La distribución a nivel global del VHC no es homogénea. Este hecho obedece a la combinación de tres patrones epidémicos principales; por un lado la infección relacionada con comportamientos de alto riesgo que afectan a colectivos concretos (grupos de riesgo), por otro; las infecciones relacionadas con exposiciones pasadas que tuvieron lugar entre la población de forma generalizada, pero que posteriormente fueron identificadas, controladas y eliminadas (“epidemia de cohorte de nacimiento”) y, finalmente, aquellas epidemias generalizadas, a menudo relacionadas con exposiciones iatrogénicas aún no controladas a día de hoy, que tienen lugar en regiones de recursos limitados con resultado de una alta prevalencia poblacional (69). La consecuencia es una gran variabilidad a nivel geográfico en las tasas de incidencia y prevalencia nacionales y locales, en ocasiones magnificada por los amplios rangos de incertidumbre en las estimaciones de algunas regiones (64).

De las seis regiones de la OMS, la del Mediterráneo Oriental es la más afectada, con un 2,3 % de infección virémica (15,2 millones de casos), debido fundamentalmente a la elevada carga presente en dos de los países que conforman esta región; Egipto y Pakistán(70). Le sigue en orden la región Europea (1,5%). La región de Asia Sudoriental presenta una de las menores cifras de prevalencia (0,7%) pero, en términos absolutos, son las regiones de las Américas y Africana (con un 0,7 y 1,0% respectivamente) las que menos casos de infección crónica presentan (64).

Gráfico 2. Distribución de la prevalencia de la infección por VHC en la población general según regiones de la OMS.



Pero si la distribución de la prevalencia de la infección por el VHC presenta una importante variabilidad geográfica, más complejo todavía resulta el patrón global de las distintas cepas del virus, determinado por la combinación de eventos históricos y contemporáneos con factores sociales, demográficos y económicos(71).

Por lo general, la diversidad de genotipos es especialmente elevada en aquellas zonas de alta prevalencia de infección por el VHC(72), como ocurre en China, el Sudeste Asiático, África subsahariana(6), y también de Europa Occidental y Australia (72, 73). Una excepción es el caso de Egipto, donde la alta prevalencia de infección reportada contrasta con la baja diversidad genética. Este fenómeno podría ser resultado de la rápida amplificación del subtipo 4a a través de eventos iatrogénicos específicos que tuvieron lugar en el siglo XX, comentados previamente (24, 70).

A nivel global el genotipo 1 es el más prevalente, siendo responsable del 46-49% de las infecciones por el VHC. Le sigue en frecuencia el genotipo 3 (18-30%) que, junto con el primero, supone hasta las dos terceras partes (67-76% de casos). Los genotipos 2, 4 y 6 producen la mayoría de casos restantes (9-13%, 8-13% y 5%, respectivamente) y, de forma conjunta, constituyen hasta casi una tercera parte (23-31%) de todas las infecciones (65, 68, 72, 74, 75). El genotipo 5, mucho menos prevalente, se estima que produce menos del 1% de las infecciones globales (72). De los genotipos 7 y 8, de más

reciente descripción (2.015 y 2.018, respectivamente), no se ha reportado hasta la fecha su prevalencia a escala mundial. La distribución geográfica de los genotipos queda reflejada en la Figura 3.

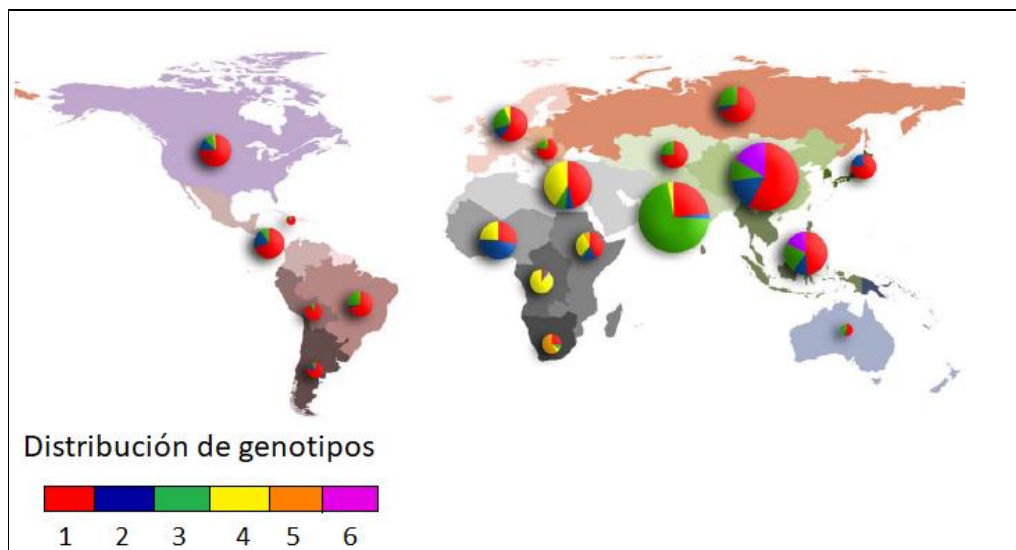


Figura 3. Distribución geográfica de los genotipos del VHC a nivel mundial (adaptación de Messina, et al.2015).

Teniendo en cuenta las peculiaridades acerca de la prevalencia y distribución global de la infección por VHC, los distintos genotipos y subtipos del virus han sido divididos en dos categorías: epidémicos (1a, 1b, 2a y 3a) y endémicos (resto de cepas). Los primeros se caracterizan por una alta prevalencia, baja diversidad genética y una amplia distribución mundial asociada a rutas de transmisión altamente eficientes, mientras que los segundos son responsables de un menor número de infecciones en términos globales, exhiben una gran diversidad genética local debido a las bajas tasas de transmisión y circulan de forma persistente en áreas geográficamente restringidas (72).

- *Situación en Europa*

El Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) informó en el año 2.016 de una seroprevalencia de 5,6 millones (equivalente al 1,1% de la población europea), con importantes variaciones en el rango de Anti-VHC entre los 17 países miembros (desde el 0,1% en Irlanda, Bélgica y Holanda al 5,9% en Italia). La prevalencia de infección crónica se situó en 3,9 millones, existiendo un patrón de distribución mayor en Europa oriental y meridional (76, 77). Para todas las categorías

de edad, las tasas fueron más altas entre el sexo masculino, con una ratio global hombre-mujer de 2:1. Es probable que la variación en los casos notificados entre países esté fuertemente influenciada por las estrategias nacionales de detección llevadas a cabo a través de iniciativas locales y no briden información precisa sobre la prevalencia real de la infección por VHC, que idealmente debería ser evaluada mediante una encuesta serológica en una muestra representativa y aleatorizada de la población (19). Por todo ello, y aunque el número de países que proporcionan datos de hepatitis C ha aumentado en los últimos años, la falta de estimaciones de prevalencia a nivel nacional recientes, representativas y de alta calidad sumada a la heterogeneidad de los estudios disponibles, dificultan el poder obtener una visión real de la situación epidemiológica actual europea, tanto en la población general como en los grupos de riesgo. Respecto a la población migrante residente en la Unión Europea; el ECDC sitúa en un 14% el peso que los migrantes suponen sobre el total de casos de infección crónica, una cifra muy superior al porcentaje de adultos (8%) procedentes de regiones altamente endémicas (71, 78).

- *Situación en España*

Varios estudios realizados en ámbito regional entre 1.993 y 2.017 mostraron una amplia variabilidad interterritorial de seroprevalencia (0,7-2,64%) entre las distintas comunidades autónomas, sin aportar la mayoría de ellos información sobre la confirmación virológica. En una revisión del año 2.006, se identificaron dos picos de prevalencia de VHC en la población española; el primero en los nacidos entre 1.956-1.971, atribuible al consumo de drogas intravenosas, y el segundo en los nacidos antes de 1.946, en relación con transfusiones de sangre o uso de jeringuillas no estériles antes de establecer el cribado sistemático en sangre en 1.992 (79) y de introducir el material de un solo uso en 1.975 (80).

Pero en los últimos años se han llevado a cabo estudios poblacionales en el territorio nacional que sitúan a nuestro país en un nivel de prevalencia bajo, inferior al de nuestro entorno europeo, especialmente en lo que a casos de infección activa se refiere, apuntando a una sobreestimación de la prevalencia en publicaciones anteriores (65). La cohorte Ethon, procedente de Valencia, Santander y Cantabria,

mostró entre los años 2.015 y 2.017 una prevalencia de anticuerpos y de infección virémica del 1,23% y 0,32%, respectivamente, con un pico de prevalencia en los sujetos de 50 a 74 años (81). Más recientemente, en 2.019, hemos conocido los resultados arrojados por el 2º estudio de seroprevalencia del Ministerio de Sanidad, realizado entre 2.017 y 2.018 en una muestra de 9.103 sujetos, en el que se establece una prevalencia de Anti-VHC del 0,85% y de infección activa del 0,22% entre la población española de 20 a 80 años, existiendo un claro patrón de distribución por género y edad; con predominio del sexo masculino y aumento de la prevalencia en la franja de 40-80 años (0,14-0,50%), siendo los hombres nacidos entre 1.967-1.958 y 1.957-1.948 los que presentan las tasas más elevadas de viremia (0,86% y 0,72%, respectivamente) (82). Todos estos resultados, coinciden en apuntar una menor prevalencia respecto a la demostrada en estudios anteriores. En cuanto a la distribución de genotipos, se observa predominio del genotipo 1, siendo la cepa 1b la más prevalente (41,18%), seguida de la 1a, con casi un 25% de los casos, 3a (11,76%), 2c (5,88%) y 4a (5,88%) (82).

1.4.2. Grupos poblacionales de riesgo

La distribución del VHC entre la población mundial no sigue un patrón homogéneo. Al margen de las diferencias geográficas comentadas, la prevalencia se concentra en determinados colectivos que soportan una carga de infección desproporcionada en comparación con la población general. Estos grupos poblacionales están íntimamente ligados a las distintas vías de propagación del virus y se caracterizan por reunir uno o varios factores de riesgo para la adquisición del mismo, lo que les hace vulnerables y susceptibles a la infección y/o reinfección, al mismo tiempo que les convierte en grandes reservorios de infección crónica (10, 18, 69):

- a) Personas expuestas a procedimientos invasivos sanitarios y no sanitarios

Los sujetos con antecedentes de transfusión de productos sanguíneos, intervenciones quirúrgicas (incluyendo trasplante de órgano sólido) u odontológicas y hemodiálisis crónica anteriores a la introducción del *screening* sistematizado (1.992) y del material de un solo uso (1.975), se consideran grupos de riesgo. Fuera del ámbito sanitario, se

incluye el antecedente de tatuajes, piercings, procedimientos cosméticos con instrumental punzante (manicura, pedicura, acupuntura) o prácticas culturales como la escarificación o circuncisión realizados sin las debidas precauciones de seguridad.

b) Personas con infección por el VIH

Estos sujetos suelen presentar conductas de riesgo que implican exposición a las vías de transmisión compartidas por ambos virus.

c) HSH, trabajadores sexuales y personas transgénero

El aumento de prevalencia de VHC en estos grupos viene condicionado principalmente por las conductas de riesgo que aumentan la transmisión por vía sexual, a lo que también se añade la mayor incidencia de drogas inyectables y mayor prevalencia de infección por el VIH(13).

d) Hijos biológicos de madres infectadas por VHC

El riesgo de infección perinatal aumenta especialmente en presencia de coinfección materna por VIH.

e) Usuarios de drogas por vía intravenosa y por vía intranasal

Las personas que actualmente consumen este tipo de sustancias, o lo bien lo hicieron en el pasado, constituyen uno de los principales colectivos de infección crónica, con unas tasas de prevalencia que oscilan entre el 30-90%, según el periodo de consumo (10, 19).

f) Personas en instituciones penitenciarias y en otros centros de internamiento

La criminalización asociada al consumo de drogas (existiendo historial de encarcelamiento en el 58% de UDI) es la principal justificación para considerar este colectivo como otro de los principales grupos de riesgo (13, 83). La presencia de VHC es frecuente entre la población reclusa, con una prevalencia general del 26% que asciende al 64% en individuos detenidos con antecedentes de consumo de drogas inyectables(84). Al grupo de PQID, les sigue en frecuencia los HSH y trabajadores sexuales como poblaciones más afectadas por el VHC dentro de los centros

penitenciarios (85). En gran medida, esta elevada carga se ha atribuido a las múltiples barreras que dificultan el adecuado vínculo con los servicios sociales y médicos, y el acceso al tratamiento (configuración cerrada del entorno, sentencias cortas en prisión y transferencias frecuentes entre centros), además de la coexistencia de múltiples factores de riesgo a distintos niveles; como el consumo activo de drogas intravenosas con uso compartido de material, realización de tatuajes sin las adecuadas prácticas estériles o relaciones sexuales sin protección que, en conjunto, crean oportunidades para la transmisión y adquisición del virus durante el periodo de internamiento, con el resultado de infección y reinfección por el VHC (85-87).

1.4.3. Carga de la enfermedad

A pesar de la importante reducción observada en la incidencia durante los últimos años, la infección crónica por el VHC sigue constituyendo una de las principales causas de cirrosis hepática, CHC, trasplante hepático en adultos y muerte relacionada con la enfermedad hepática a nivel mundial (15, 53, 88), a lo que se añade la morbi-mortalidad adicional derivada de las manifestaciones extrahepáticas y la afectación de la calidad de vida (60, 62). A medida que la infección progresa de forma lenta e inadvertida hacia la etapa terminal, la carga de la enfermedad continúa aumentando, tanto desde el abordaje de la atención sanitaria como desde el impacto económico (89, 90).

En España, hasta hace muy poco tiempo, el VHC ha constituido la primera causa de hepatopatía crónica, por delante del consumo excesivo de alcohol (80, 91). Según los últimos datos publicados por Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en el año 2.016, la cirrosis por el VHC constituía la segunda causa de trasplante (22.9%) en el territorio nacional (92), probablemente a expensas del desarrollo de CHC sobre cirrosis por el VHC una vez erradicado éste (91, 93). Sin embargo, en los últimos años, debido a la aparición de los nuevos fármacos antivirales y su elevada tasa de curación, el peso de la cirrosis por VHC como indicación de trasplante ha disminuido considerablemente(94).

La mortalidad relacionada con las hepatitis virales está sufriendo un incremento alarmante (22%) desde el año 2.000(11), reflejo de la transmisión a gran escala que se produjo hasta finales del siglo XX. Es decir; en la actualidad estamos presenciando las consecuencias reales de la epidemia que tuvo lugar durante el siglo pasado (18). En 2.017 se produjeron en todo el mundo más de 1,4 millones de muertes por hepatitis virales (equivalente a una tasa de mortalidad de 18,5/100.000 habitantes), una cifra comparable a la mortalidad causada cada año por infecciones como la tuberculosis (TB), y muy superior a la producida por el VIH (95). Un 30% de esos fallecimientos anuales (aproximadamente 400.000 muertes) estaban relacionados con el VHC y obedecieron fundamentalmente a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (96). En nuestro entorno, en ese mismo año (2.017), se constató una tasa de mortalidad de 7,6/100.000 mujeres y 11,7/100.000 varones españoles (95).

Y aunque con el aumento de la mortalidad relacionada con el VHC disminuye el número de personas infectadas por el virus, a día de hoy, esta contribución es demasiado pequeña como para vislumbrar cambios a nivel global. De hecho, esta tendencia seguirá al alza durante varias décadas, a menos que se tomen medidas para hacer accesible el tratamiento antiviral en fases precoces de la enfermedad, evitando así el desarrollo de complicaciones futuras (11). Es previsible que sean los países de bajos y medianos ingresos los que más sufran el incremento de la mortalidad en los próximos años. Precisamente en estas regiones, donde la epidemia aún no se considera controlada y donde el acceso al diagnóstico y tratamiento es más limitado, se concentran casi las tres cuartas partes (72%) de los casos de infección crónica, y la mayoría de personas desconocen su situación (menos del 5% de los infectados están diagnosticados)(69). De seguir así, estas desigualdades en cuanto a la carga de la enfermedad serán cada vez más notorias, y probablemente conduzcan al surgimiento de la hepatitis C como una enfermedad de dos mundos (11, 18).

1.5. Agenda 2030

En 2.010, la 63ª Asamblea General de Naciones Unidas adoptó la primera resolución (WHA63.18) sobre las hepatitis virales, reconociendo su gravedad como problema de salud pública en base a su elevada prevalencia (magnitud) y consecuencias devastadoras (letalidad), lo que condujo a la elaboración del Programa Mundial contra las Hepatitis en 2.011 (97, 98). Una segunda resolución (WHA67.6) en el año 2.014, subrayó nuevamente la importancia de las hepatitis virales como problema de salud pública y planteó la posibilidad de eliminación de los virus de la hepatitis B y C (99).

En ausencia de una vacuna preventiva, la erradicación viral es la única intervención terapéutica que puede detener la progresión de la enfermedad, reducir la morbimortalidad relacionada con el virus y mejorar la calidad de vida de los pacientes infectados (15). En la era Interferón los intentos de eliminar la infección se vieron obstaculizados por la limitada eficacia de las terapias antivirales y el elevado número de efectos adversos en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Pero la irrupción de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) ha cambiado completamente el escenario, permitiendo alcanzar la curación en más del 95% de los casos(96). Ante esta oportunidad sin precedentes, en septiembre de 2.015 la Asamblea General de Naciones Unidas aprobó la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, un plan de acción mundial que establece una visión transformadora hacia la sostenibilidad económica, social y ambiental de los 193 estados miembros de las Naciones Unidas, llamando a la comunidad internacional a combatir las hepatitis virales en la meta 3.3 del documento (100). Con el fin de guiar e impulsar la respuesta, en mayo de 2.016, la Asamblea Mundial de la Salud implementó la primera Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Hepatitis Virales en la que se insta a todos los países miembros a un objetivo muy ambicioso: la eliminación de las hepatitis víricas como amenaza para la salud pública en el año 2.030. En el caso del VHC, se define como “eliminación” una reducción de la incidencia en un 80% y de la mortalidad en un 65% respecto al punto de partida de 2.015, mediante intervenciones que permitan fortalecer los procesos de prevención (seguridad de la sangre y de las inyecciones, así como reducción de daños

en consumidores de drogas inyectables), de diagnóstico (90% de la población infectada) y de tratamiento (80% de las infecciones crónicas) (101).

1.5.1. Respuesta internacional: análisis de la situación actual

Para lograr alcanzar el objetivo marcado por las autoridades sanitarias mundiales dentro del plazo establecido es necesario adoptar una respuesta urgente a nivel global, centrando los esfuerzos en la puesta en marcha de planes de acción nacionales. Pero, pese a que el momento de salida se produce en el año 2.015 de forma simultánea para todos, la carrera a la meta es extraordinariamente desigual ya que no todos los países parten de la misma línea de base ni encontrarán en el camino los mismos obstáculos a los que hacer frente, requiriendo distintos cambios técnicos, logísticos y financieros para salvar las barreras detectadas. Por todo ello, ahora más que nunca, el rumbo dependerá de la movilización nacional y del grado de implicación de las políticas gubernamentales, de la infraestructura y cobertura sanitaria existente, los recursos financieros y humanos disponibles, y de los compromisos y desafíos dispuestos a aceptar por cada región (69).

A la llamada de la OMS le ha sucedido un aumento de visibilidad, concienciación y preocupación en la comunidad internacional sobre la amenaza que suponen las hepatitis virales. El número de países con políticas de eliminación está aumentando de forma progresiva; en 2.017 43 países miembros habían elaborado planes nacionales para la erradicación de hepatitis virales y 36 se encontraban en proceso de desarrollo. Algunos países pioneros han tomado la iniciativa en esta carrera mostrando, mediante la aplicación de medidas innovadoras, que la ampliación del acceso al diagnóstico y al tratamiento puede lograrse si existe compromiso de los líderes políticos (11). Sin embargo, según el Observatorio Polaris, en la mayoría de países la respuesta todavía se encuentra en una fase temprana (Figura 4). Desde 2.017, solo el 20% de los pacientes infectados han sido diagnosticados y únicamente el 2% del total de infectados está siendo tratado a nivel global. Realizando una extrapolación de la situación del año 2.019 (Figura 4), los objetivos marcados para 2.030 en lo que respecta al VHC solo se alcanzarían en cinco países; Egipto, España, Francia, Islandia y Suiza (89).

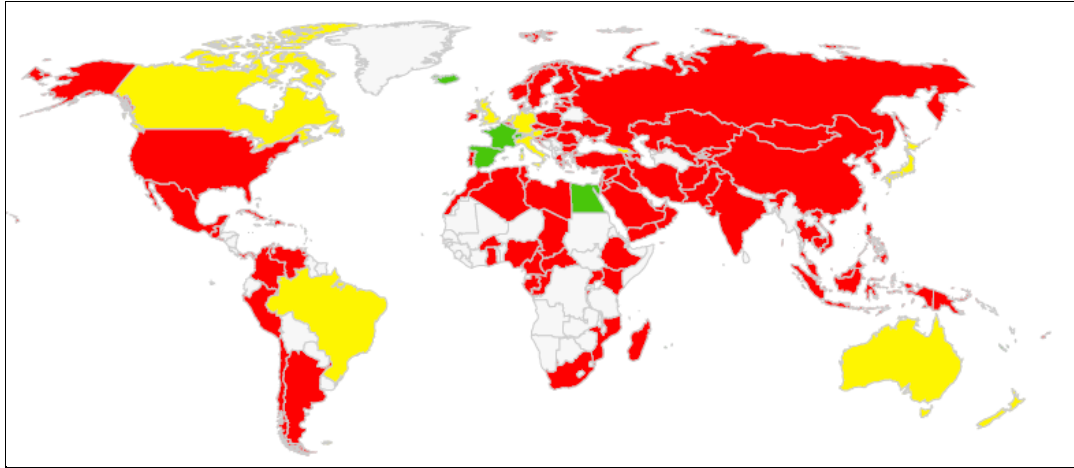


Figura 4. Nivel de progreso hacia la meta por países en el año 2.019. Fuente: Polaris Observatory (89). En el mapa se representan los países que avanzan según lo planeado (verde), los que se encuentran en proceso (amarillo) y finalmente aquellos que todavía no están vías de alcanzar los compromisos mundiales (rojo). Para el resto de países no se dispone de información.

Otras estimaciones recientes , como el modelo Markov de H. Razavi, pronostican que, de los 45 países de altos ingresos, solo 9 (20%) se encontrarían actualmente encaminados a alcanzar los objetivos marcados dentro del plazo establecido (Australia, Corea del Sur, España, Francia, Islandia, Italia, Japón, Reino Unido y Suiza). De los países restantes, el 84% necesitará al menos 20 años más (2.050) para lograrlo, siendo la consecución de las metas relativas a la incidencia y mortalidad las que más comúnmente frenen la respuesta. Y es que, aunque la mayoría de países han expandido las indicaciones de tratamiento y han eliminado las restricciones de acceso al mismo durante los últimos años, muy pocos poseen planes nacionales de cribado que permitan mantener la tasa de tratamiento anual requerida para conseguir que la erradicación del VHC sea un objetivo alcanzable en 2.030. Sin embargo, todavía quedan 10 años por delante en los que poder redirigir los esfuerzos de las políticas actuales de eliminación mediante la toma de acciones inmediatas que permitan incrementar la tasa diagnóstica y cobertura de tratamiento. Asumiendo que los países de medianos y bajos ingresos disponen de sistemas sanitarios menos desarrollados, en estas regiones cabría esperar un camino aún más lento hacia la erradicación del VHC (102, 103).

1.5.2. Estado de la situación en España

En enero de 2015, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud adoptó la decisión de elaborar un Plan Estratégico para el Abordaje de la hepatitis C (PEAHC) en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Dicho plan se estructuró en torno a 4 líneas de acción y marcó como objetivo general la disminución de la morbilidad causada por el VHC en la población española, abordando de forma eficiente la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes (104). Aunque inicialmente los pacientes priorizados para recibir la terapia antiviral fueron aquellos con enfermedad hepática avanzada, posteriormente las indicaciones se ampliaron a toda la población infectada, independientemente del grado de fibrosis hepática(105). Según los últimos datos disponibles, desde el enero de 2.015 a finales 2.019 más de 135.000 pacientes han sido tratados con AAD, con una efectividad terapéutica superior al 95%(106, 107). Este firme compromiso de las administraciones públicas ha sido transmitido a las comunidades autónomas, poniéndose en marcha distintos planes autonómicos, como el Plan para la Eliminación de la hepatitis C en Aragón (108), que han actuado a nivel local como brazos desarrolladores y ejecutores del Plan nacional. Todo esto ha hecho posible que la erradicación de la hepatitis C haya pasado a ser de un problema sanitario de enorme magnitud a un objetivo a nuestro alcance. Así, tanto el PEAHC como los planes regionales han supuesto un cambio trascendental en el manejo de la hepatitis C y uno de los principales hitos en la carrera hacia la eliminación del VHC en nuestro país. Sin olvidar también el papel relevante que durante el camino recorrido ha venido desarrollando la Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Víricas en España (AEHVE), a través de la divulgación de información a la población, concienciación a los profesionales sanitarios e influencia sobre las autoridades sanitarias y políticas.

Según el modelo pronóstico previamente comentado, el 2.024 podría ser el año de la eliminación de la hepatitis C en España, definido como la fecha en la que se logren alcanzar las 4 metas principales marcadas por la OMS (incidencia, mortalidad, diagnóstico y tratamiento), lo que claramente nos sitúa en una posición privilegiada en esta carrera hacia la meta (102, 103).

1.6. El camino hacia la eliminación

1.6.1. La cascada de cuidados del VHC

La cascada de atención del VHC constituye un complejo proceso, de múltiples etapas, en el que garantizar la continuidad asistencial puede suponer todo un reto(109, 110). Una visión simplista permitiría dividir esta cascada de cuidados en 4 pasos fundamentales, representados en la Figura 5:

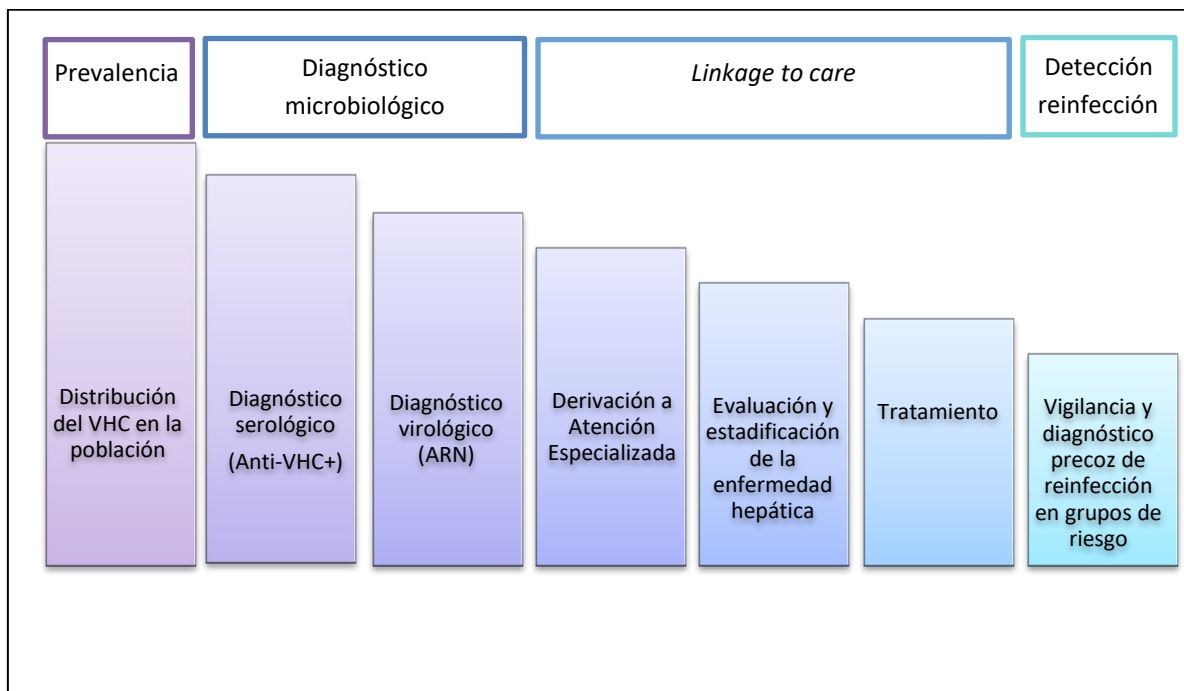


Figura 5. Cascada de cuidados del VHC.

Históricamente el control de la infección se ha visto obstaculizado por multitud de factores, como el propio curso natural de la enfermedad, la dificultad en la identificación y seguimiento de pacientes, el proceso diagnóstico secuencial, el carácter invasivo de las técnicas para la evaluación de la enfermedad hepática, o los resultados terapéuticos subóptimos en la era interferón, entre otros.

El éxito de la eliminación dependerá de la aplicación de estrategias dirigidas a salvar las barreras existentes en las diferentes etapas de la cascada conforme avanzamos hacia la meta fijada por la OMS. Tras la aparición de los AAD, ahora son tres las medidas claves en el camino actual hacia la eliminación: identificación de los pacientes infectados, simplificación del proceso diagnóstico y vinculación a la asistencia médica.

1.6.2. Estrategias de screening poblacional: modelos de ejecución de cribado

La evidencia indica que el diagnóstico y tratamiento en las fases más tempranas de la infección mejora la evolución de la enfermedad. Por otro lado, el coste-efectividad de algunas estrategias de cribado asociadas a tratamiento en población adulta ha sido demostrado de forma reiterada en varios estudios (111-115). La infección por el VHC cumple con todos los requisitos de un programa de cribado de acuerdo con los criterios elaborados por nuestro Ministerio de Sanidad (106, 116).

El patrón epidemiológico local, particular y único de cada región, debe ser el que determine la población diana a la que dirigir las distintas intervenciones que persiguen el diagnóstico precoz, por lo que el abordaje del cribado precisa un enfoque integral desde el ámbito de la salud pública (11, 117) (Figura 6).

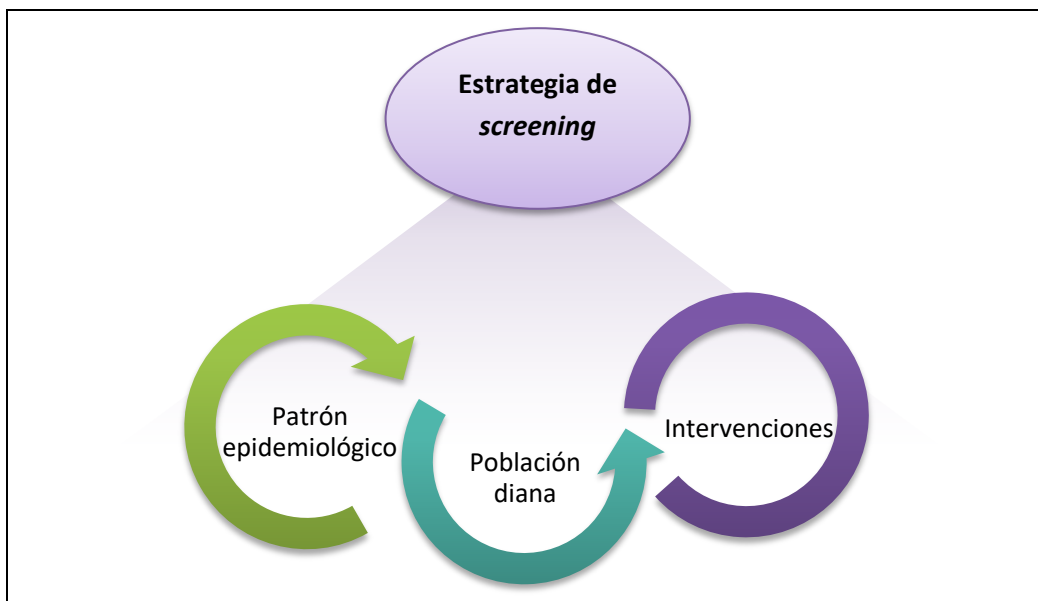


Figura 6. Representación del abordaje de las estrategias de screening

En líneas generales, existen tres alternativas de *screening* en función de la población diana seleccionada (18, 69, 118):

- Cribado universal, extensible a toda la población general y aconsejado en entornos geográficos altamente endémicos (seroprevalencia $\geq 2-5\%$),
- Cribado segmentado, dirigido a grupos demográficos o etarios (“cohorte de nacimiento”) que concentren una elevada prevalencia, y
- Cribado en sujetos que conforman los grupos poblacionales de riesgo.

A su vez, estas tres estrategias pueden agruparse en dos modelos principales de eliminación(93):

- vía de macroeliminación, que englobaría el cribado en la población general y en las cohortes etarias, y
- vía de microeliminación consistente en segmentar y dividir la estrategia global de eliminación focalizándola en distintos programas dirigidos a los focos primarios de la infección y poblaciones vulnerables, como es el caso de los internos en centros penitenciarios y los consumidores de drogas por vía parenteral.

Un ejemplo del peso que el patrón epidemiológico del VHC puede ejercer en la elección del modelo de cribado poblacional es el caso de EEUU. En este país, durante el año 2.012 se implantó una estrategia de *screening* basada en la cohorte etaria nacida entre 1.945 y 1.965, por concentrar el 75% de todos los pacientes infectados. Sin embargo, en la última década ha tenido lugar un aumento desproporcionado de la incidencia, fundamentalmente en personas nacidas después de 1.965, impulsado por el aumento de drogas inyectables en sujetos de 20-39 años en relación con la epidemia opioide. Este cambio en el comportamiento de la epidemia nacional ha sido el responsable de la expansión del cribado a toda la población mayor de 18 años (117, 119, 120).

Tanto Escocia como Francia (país pionero en la implementación del primer plan de hepatitis C en 1.999) apuestan por un enfoque oportunista dirigido a los principales grupos de riesgo (121, 122). El mismo tipo de población diana es la seleccionada en Australia y Canadá (123, 124). En este último país, el abordaje de la hepatitis C se encuentra englobado en un marco de acción para la prevención de ETS e infecciones virales transmitidas por sangre, y entre las poblaciones prioritarias a las que ofrecer el diagnóstico precoz se incluye a los pueblos indígenas (123).

También España, en su PEAHC, opta por el cribado en poblaciones de riesgo (104). A nivel autonómico, la mayoría de comunidades cuentan a día de hoy con planes propios de eliminación, con algunas diferencias entre las distintas estrategias. Mientras que,

por ejemplo, Aragón, Cataluña y la Rioja dirigen fundamentalmente su cribado a los grupos de riesgo, en Cantabria se ofrecen dos estrategias de eliminación simultáneas; la primera (macroeliminación) dirigida a la franja etaria poblacional de 40-69 años (donde se estima que se encuentra el 75% de los infectados), y la segunda (microeliminación) orientada a los focos primarios de infección (grupos de riesgo)(125-127).

En el caso de la comunidad aragonesa, su plan de abordaje contempla además una búsqueda activa que permita el afloramiento de los casos perdidos (pacientes con marcadores de infección en el pasado suficientes para establecer un diagnóstico definitivo o de alta sospecha que actualmente se encontrarían fuera del circuito asistencial, sin que haya llegado a completarse el proceso diagnóstico y/o terapéutico) (108, 128). Esta idea está en sintonía con las recomendaciones de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), que aboga por la realización de programas de búsqueda intencionada de pacientes ya diagnosticados pero no tratados, o que no hayan logrado la curación tras el tratamiento, además de un cribado combinado dirigido a personas con factores de riesgo para la adquisición del VHC (incluyendo aquí la edad, en el segmento de 40 a 70 años dado que la mayor parte de pacientes no diagnosticados se encuentran en ese tramo) (82), unido a estrategias de microeliminación en poblaciones vulnerables (93). Sin embargo, recientemente ha sido publicada una guía elaborada por el Ministerio de Sanidad con indicaciones en materia del cribado de la infección por el VHC en el marco del PEAHC en la cual, y a pesar de las recomendaciones de las principales sociedades científicas, únicamente se contempla el cribado en personas con exposiciones o situaciones de riesgo, entre las que se recoge la procedencia geográfica de países con prevalencia de infección crónica media o alta (129). De forma adicional, dicha guía recomienda a partir de registros sanitarios la búsqueda e identificación de personas con anticuerpos pero sin constatación de confirmación diagnóstica o bien con diagnóstico de viremia confirmado pero sin evidencia posterior de seguimiento y curación (129).

Y es que este colectivo de pacientes que escapan al sistema, permaneciendo por tanto sin tratar ni beneficiarse de las terapias antivirales actuales, puede dar lugar a un

agotamiento diagnóstico (130, 131), expresión utilizada para referirnos a aquella situación en la que resulte imposible tratar más infecciones por dificultad para diagnosticar al total de casos prevalentes (132). A partir de las estimaciones de 2.016 del Observatorio Polaris, de mantenerse unas tasas de tratamiento similares en nuestro país (tanto en número de indicaciones como resultados en términos de RVS), el modelo de Markov mostró una reducción del tamaño de la epidemia del 51% esperable para 2.022 y del 70% en 2.030 (por lo que no se lograría alcanzar el objetivo de la OMS), situando el año 2.022 como fecha en la que se produciría el temido agotamiento diagnóstico (131). Para evitar llegar a este punto es imprescindible abarcar a toda la población infectada; sin centrarse de forma exclusiva en los nuevos diagnósticos sino también en el rescate de pacientes con diagnóstico ya iniciado en el pasado que hayan quedado al margen del sistema.

Realmente el afloramiento de los casos perdidos no constituye una herramienta de cribado propiamente dicha, pero contribuye al objetivo global de diagnosticar (y tratar) al mayor número de pacientes posible. Concretamente a aquellos individuos que, en algún momento de su vida, habrían sido testados para hepatitis (Anti-VHC positivo, bien con ARN VHC positivo o bien sin confirmación del estatus virémico) pero, por diferentes razones, se habría perdido su seguimiento dentro del sistema sanitario. Se han utilizado distintas fuentes de información para la búsqueda proactiva de casos perdidos (sistemas de información de Microbiología y/o laboratorios centrales, bases de datos de Atención Primaria, registros de Farmacia, Historia Clínica Electrónica etc.), bien de forma manual o incluso recurriendo a la inteligencia artificial como herramienta para el análisis masivo de datos, habitualmente en combinación con alguna estrategia o intervención dirigida al rescate posterior de estos sujetos, como la creación de un circuito alternativo que permita la recaptación del paciente, o la implementación de sistemas de alertas informáticas que se encuentren integrados en la historia clínica electrónica (HCE) (133-136).

Pero para garantizar una adecuada cobertura del cribado en la población diana seleccionada, es necesario contemplar además todas aquellas intervenciones que aseguren el acceso al mismo (Figura 6). En este punto es inevitable remarcar que

aquellas condiciones que generan susceptibilidad a la infección por VHC y definen a los colectivos de riesgo, suelen darse en los estratos sociales más deprimidos y habitualmente van acompañadas de estigmatización, marginalización e incluso criminalización. Estos grupos vulnerables están expuestos a un acceso deficiente a la atención médica, tanto por la propia discriminación inherente a los comportamientos de riesgo, como por la existencia de barreras geográficas, culturales, legales y económicas (69). Además, en el caso concreto de las personas con adicciones o trastornos por uso de sustancias que asocian comorbilidad psiquiátrica (patología dual), colectivo en el que ha quedado demostrado una mayor prevalencia de infección activa (137-140), las dificultades en el acceso al cribado y tratamiento parecen ser especialmente notorias (140-142). Por ello resulta importante considerar qué tipo de pruebas deben ser desplegadas en cada nivel del sistema de salud o incluso movilizadas hacia la población.

Este es el fundamento de los programas de microeliminación dirigidos a los grupos poblacionales más vulnerables mediante la externalización del cribado. En estos escenarios, la telemedicina y el diagnóstico descentralizado han demostrado ser dos herramientas útiles (143). Ejemplo de este tipo de intervenciones es el que viene realizándose desde hace algunos años en los centros penitenciarios de varios países. El periodo de internamiento se ha considerado una oportunidad de atención médica para este colectivo de riesgo. A nivel nacional, programas pilotos como “Jailfree-C”, llevado a cabo en Cantabria, han demostrado que la eliminación del VHC mediante cribado universal, tratamiento a todos y aplicación de estrategias de reducción de daños, no solo es posible en este entorno sino que además es una estrategia altamente rentable y beneficiosa desde la perspectiva social (144, 145). Prueba de ello es la drástica disminución de la prevalencia de viremia a lo largo de los últimos años en instituciones penitenciarias de todo el territorio nacional que, según los últimos datos aportados por el Ministerio de Interior, habría descendido del 11% en 2.016 al 1,9% en 2.019 (11%)(146, 147). Existen también otras experiencias exitosas de microeliminación en nuestro país en sujetos condenados a penas no privativas de libertad (148), y en centros de adicciones y de reducción de daños (149, 150).

1.6.3. Diagnóstico microbiológico

La etapa diagnóstica es un componente crucial en la respuesta efectiva a la epidemia de hepatitis C y una estrategia clave para reducir la carga asociada a la misma, pues constituye la puerta de acceso a la atención médica necesaria para prevenir la progresión de la enfermedad hepática y sus complicaciones. Lograr una adecuada tasa diagnóstica y realizarlo en el momento oportuno son dos elementos vitales para el control de la infección (151). Sin embargo, se estima que más de la mitad de las personas infectadas mundialmente por el VHC pueden no ser conscientes de su estado serológico (152). En España, unas 76.500 personas serían virémicas y en casi un tercio (29,4%) de ellas se desconocería la existencia de la infección (82). Pero al elevado volumen de infradiagnósticos se añade, además, la importante proporción (26,1%) de nuevos diagnósticos que se producen de forma tardía (existencia de enfermedad hepática avanzada (\geq F3), cirrosis descompensada y/o CHC en el momento del diagnóstico, todo ello en ausencia de tratamiento antiviral previo), especialmente en varones mayores de 40 años y en aquellos casos en los que el consumo de drogas por vía parenteral constituye el mecanismo de transmisión (153-155).

La aplicación sistemática del diagnóstico en un solo paso (DUSP) frente al proceso secuencial clásico y la implementación del diagnóstico descentralizado (aunque integrado en el sistema sanitario) en determinados entornos vulnerables, son dos herramientas a nuestro alcance que pueden hacer frente a los desafíos comentados.

1.6.3.1. Proceso diagnóstico

El diagnóstico microbiológico sigue un proceso secuencial (Figura 7). Se inicia con la investigación de Anti-VHC mediante un único test serológico; inmunoensayo de laboratorio o prueba de diagnóstico rápido (PDR). Dentro de los primeros, los más utilizados son los enzimoimmunoensayos (EIA) y los inmunoensayos quimiluminiscentes (CLIA) que generalmente se usan con muestras procedentes de sangre periférica obtenida mediante punción venosa. Las progresivas mejoras en el rendimiento diagnóstico, denominadas “generaciones”, han permitido aumentar su sensibilidad y especificidad y acortar el periodo ventana en las fases tempranas de infección, obviando la realización de ensayos de confirmación, como los inmunoblots

con Ag recombinantes (RIBA y LIA) que actualmente se encuentran en desuso (152). Los test de cuarta generación permiten detectar de forma simultánea anticuerpos frente a antígenos recombinantes de NS3, NS4 y NS5 y el antígeno core (Agc). Las PDR son test desechables de un solo uso que no requieren reactivos adicionales a los suministrados en el kit. Están basados en técnicas de inmunoadherencia por inmunofiltración o inmunocromatografía. Detectan anticuerpos con una sensibilidad y especificidad considerables y ofrecen un resultado cualitativo simple, mediante lectura visual, en menos de 30 minutos. Pueden utilizarse en muestras de sangre capilar o trasudado bucal (encías), no siendo necesaria la punción venosa para su realización. Esta característica, junto con su simplicidad de uso, las hace especialmente útiles en ambientes donde la infraestructura del laboratorio sea limitada y no se disponga de personal cualificado (22).

Cuando un test serológico arroja un resultado positivo, puede indicar la existencia de infección activa o pasada, e incluso un falso positivo (cuya probabilidad se relaciona con la prevalencia del VHC en la población). En este punto, el segundo paso diagnóstico consistiría en confirmar si existe replicación activa o si por el contrario la infección ha sido eliminada. Para ello, la prueba de referencia aconsejada por las guías es la detección y cuantificación del genoma viral (ARN circulante), que refleja el grado de replicación viral y que idealmente debería realizarse de forma directa tras la detección de anticuerpos, lo que se conoce como “test inmediato” o “diagnóstico en un solo paso” (18). La mayoría de las técnicas utilizadas se basan en la reacción en cadena de polimerasa a tiempo real (RT-PCR) con sondas fluorescentes y requieren muestras de entre 500 µL y 1 mL de plasma o suero. Las pruebas cuantitativas cuentan con excelentes sensibilidades, permitiendo la detección hasta un nivel de 15 UI por mililitro de plasma (16, 69). Aunque menos utilizada, otra posible técnica directa que permite demostrar la existencia de infección activa es la detección de antígenos virales (13). Existen test comerciales diseñados para la detección exclusiva del Agc (p22), con un coste inferior y mayor rapidez en la obtención de resultados que las pruebas de diagnóstico molecular. Presentan una buena correlación con los niveles de ARN, aunque pierden sensibilidad con cargas virales bajas (500-3.000 UI/ml de ARN)(129).

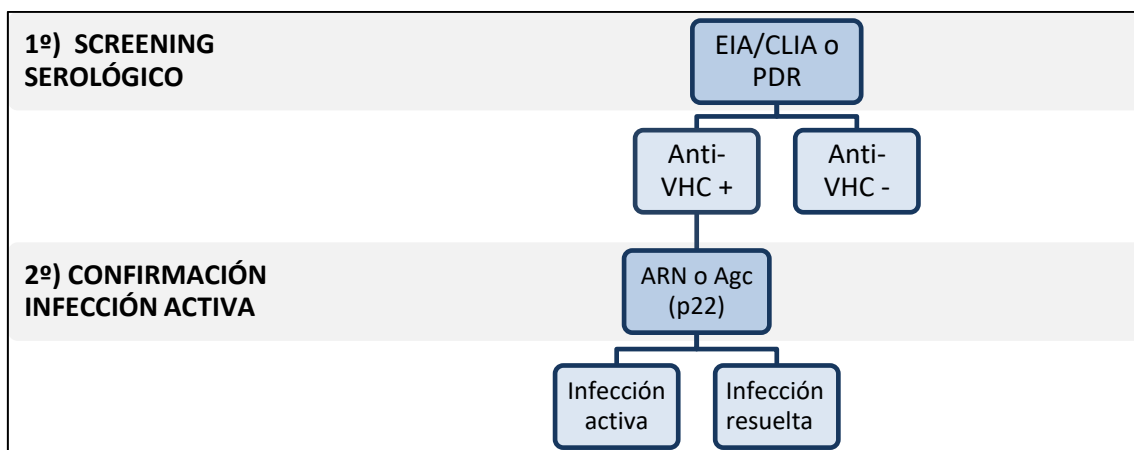


Figura 7. Algoritmo de diagnóstico microbiológico para la infección por el VHC (Agc: Antígeno core; Anti-VHC: anticuerpos frente al virus de la hepatitis C; ARN: ácido ribonucleico; CLIA: inmunoensayo quimiluminiscente; EIA: enzimoimmunoensayo; PDR: prueba de diagnóstico rápido).

Por último, existen una serie de situaciones en las que el análisis de ARN debe de formar parte de la evaluación inicial, independientemente de la presencia de anticuerpos. Entre estas circunstancias se incluye la sospecha de hepatitis aguda C en periodo ventana, y la aproximación diagnóstica en sujetos expuestos al virus en los 6 meses anteriores, en pacientes inmunodeprimidos o en hemodiálisis, así como en recién nacidos de madres infectadas. Del mismo modo, en pacientes con infección resuelta que mantengan exposiciones de riesgo para la reinfección se recomienda la determinación de marcadores virológicos directamente ya que en este escenario no procede la repetición de pruebas serológicas (69).

1.6.3.2. Simplificación del diagnóstico: Diagnóstico en un solo paso (DUSP)

Consiste en la investigación de la viremia en todo paciente con un nuevo diagnóstico serológico (detección de anticuerpos), de forma inmediata (es decir, a partir de la misma muestra y sin requerir una nueva petición clínica). En el periodo de 2.017 a 2.019, el DUSP ha pasado de efectuarse en el 31% de los hospitales españoles al 81%. La evidencia demuestra que esta simplificación del proceso diagnóstico disminuye el tiempo de espera hasta la confirmación diagnóstica, y consecuentemente el tiempo de acceso al tratamiento, evita el progreso de la enfermedad y sus complicaciones y, lo que es más importante, evita la pérdida de pacientes durante el proceso diagnóstico (151, 156).

1.6.3.3. *Descentralización del diagnóstico*

En contraposición a la atención centralizada convencional, donde el proceso asistencial tiene lugar en centros hospitalarios, la atención descentralizada se fundamenta en la estrategia *test and treat* y persigue un diagnóstico microbiológico y estadificación de la enfermedad hepática rápidos, seguidos de un inicio inmediato del tratamiento, con el fin de incrementar la accesibilidad al diagnóstico y disminuir la pérdida de pacientes, especialmente entre aquellos colectivos más vulnerables con riesgo de exclusión social, que son los que suelen escapar al sistema. El diagnóstico en el punto de atención al paciente (*point of care*) o diagnóstico extrahospitalario, traslada y aproxima la atención médica a la comunidad adecuando las pruebas disponibles al entorno, como los test de gota de sangre seca (TGSS) y los test rápidos (PDR) de detección (anticuerpos, Ag core y/o ARN) a partir de muestras de sangre capilar o saliva (93).

1.6.4. Linkage to care: vinculación del diagnóstico a los cuidados

Tras la etapa diagnóstica, es necesario garantizar la conexión posterior con la atención sanitaria, así como simplificar los circuitos para mejorar la continuidad asistencial y minimizar las pérdidas durante el seguimiento (93, 157).

1.6.4.1. *Evaluación previa al tratamiento*

El siguiente paso tras confirmar el diagnóstico microbiológico consiste en evaluar el daño hepático y establecer la relación causal entre el VHC y la hepatopatía, investigando la coexistencia de otras posibles etiologías, comorbilidades y factores que puedan afectar a la evolución natural o a la progresión de la fibrosis, como el consumo de alcohol o la presencia de coinfecciones, como VIH y VHB (13, 117, 118). El *screening* de TB está indicado en personas pertenecientes a colectivos de riesgo para esta infección (UDI, VIH e institucionalizados en centros penitenciarios) y el tratamiento antituberculoso debe anteceder al antiviral (13, 18). La existencia de tratamiento previo, respuesta al mismo y tipo de régimen terapéutico recibido, así como la cuantificación de la viremia basal, son otros aspectos de importancia en la

evaluación pre-tratamiento (104) . Todas estas investigaciones deberían preceder a la terapia antiviral, aunque nunca sin demorar su inicio (13).

- *Estadificación del daño hepático*

La evaluación de la gravedad del daño tisular mediante la valoración y estadificación de la fibrosis, ha sido un factor clave en el manejo de pacientes con hepatitis C crónica, con implicaciones pronósticas y terapéuticas (158). La biopsia es el método de referencia y proporciona información semicuantitativa sobre la cantidad y distribución del colágeno, que suele clasificarse utilizando la escala METAVIR, la cual comprende 5 estadios (F0: ausencia de fibrosis, F1: Fibrosis portal sin septos, F2: fibrosis portal con pocos septos, F3: numerosos septos sin cirrosis y F4: cirrosis)(18).

Con la ampliación de las indicaciones del tratamiento, la detección de fibrosis significativa ($\geq F2$) ya no representa un objetivo importante en pacientes infectados. Sin embargo, la existencia de cirrosis (F4) es todavía relevante para guiar el tratamiento y establecer la necesidad de seguimiento posterior (13, 118, 159). En aquellos individuos con cirrosis, se aconseja recurrir a la escala Child-Pugh (sistema que evalúa y clasifica la función hepática en 3 categorías según criterios clínicos y analíticos) para determinar si la cirrosis se encuentra compensada (Child A o puntuación < 7 puntos) o descompensada (Child B o C, puntuación ≥ 7 puntos) (18, 117).

En la práctica clínica actual están disponibles métodos no invasivos basados en índices séricos y en la medición de la rigidez hepática que, con un nivel de predictibilidad suficientemente seguro, permiten evaluar la fibrosis de forma alternativa a la biopsia (16, 117). Ambos proporcionan información instantánea y permiten distinguir con exactitud los pacientes con alta o baja probabilidad de fibrosis significativa y cirrosis, aunque pierden precisión en los grados intermedios (159). Entre los índices séricos se distinguen aquellos que utilizan marcadores indirectos de fibrosis (AST, ALT, plaquetas) como APRI y FIB-4 y otros, como FibroTest® (patentado), que miden parámetros directos como la haptoglobina (158, 160, 161). Dentro de las técnicas que basadas en la medición de la rigidez o elasticidad hepática, la elastografía de transición (ET) realizada con FibroScan® ha sido la más evaluada. El uso combinado de ambos

métodos no invasivos (biomarcadores y ET) incrementan la precisión diagnóstica cuando los resultados están en concordancia y permiten reducir la necesidad de biopsia hepática, que actualmente queda reservada para casos en los que exista incertidumbre (discordancia no explicada entre los resultados) o posibles etiologías adicionales de la hepatopatía (18, 159, 161). En entornos con recursos limitados, la OMS aconseja utilizar biomarcadores no invasivos indirectos (APRI y/o FIB-4) por su disponibilidad generalizada, en lugar de ET u otros test no invasivos que requieran más recursos, como FibroTest®(13).

1.6.4.2. Abordaje terapéutico

- *Objetivo y beneficios del tratamiento*

El objetivo principal del tratamiento es alcanzar la curación de la infección, equivalente a la “respuesta viral sostenida” (RVS) que se define por la negativización de la viremia (ARN indetectable) en la semana 12 (RVS12) o 24 (RVS24) tras finalizar el tratamiento (15, 18). Los datos disponibles sobre el uso del Ag core en la monitorización del tratamiento y evaluación de la respuesta al mismo (curación) son demasiado limitados como para recomendar su uso en sustitución al ARN (69), pero podría considerarse como alternativa al ARN si éste último no está disponible (118).

La RVS se asocia con la normalización de las pruebas de función hepática y la mejora de la histología, con la disminución o desaparición de la necroinflamación y con la regresión de la fibrosis hepática. En los pacientes que hayan desarrollado fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4), la curación se relaciona con el descenso del gradiente de presión venosa hepática y con una reducción significativa del riesgo de eventos clínicos (descompensación y CHC, por lo que puede evitar el trasplante en pacientes en lista de espera) así como de la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática en comparación con pacientes no tratados (15, 162, 163). Además, la eliminación del virus también se asocia con una mejora de las manifestaciones extrahepáticas (13, 164).

Pero el tratamiento no solo tiene impacto a nivel individual, sino que conlleva beneficios relevantes para la sociedad al actuar como estrategia preventiva reduciendo el riesgo de transmisión. (144). Dos factores influyen en el número de infecciones

evitadas por persona tratada a nivel de cada país. En primer lugar, este número se incrementa con el crecimiento de la población, sugiriendo que son los países con mayores tasas de crecimiento los que verdaderamente tendrán el potencial para conseguir mayores beneficios en términos de prevención de nuevos casos. En segundo lugar, el número de infecciones evitadas por persona tratada disminuye cuando el consumo parenteral de drogas supone una proporción sustancial de las nuevas infecciones y la prevalencia del VHC entre este colectivo es superior al 60%. En estos escenarios, las tasas de reinfección son elevadas y el beneficio del tratamiento como medida preventiva es limitado por lo que, para lograr un mayor impacto en términos de prevención de nuevas infecciones sería necesario tratar un gran volumen de la población y asociar otras estrategias, como programas de reducción de daños, y terapia de sustitución de opioides (13). Otro beneficio colectivo indirecto es la mayor facilidad para el acceso al trasplante hepático en el caso de otros pacientes incluidos en lista (93).

- *Tipos de fármacos*

Durante más de dos décadas, el interferón alfa (IFN α) ha constituido la columna vertebral de la terapia contra la hepatitis C. Se trata de una citoquina liberada por las células huésped en respuesta a la presencia de un patógeno que, administrado de forma subcutánea, inhibe la replicación del virus y modula la respuesta inmune contra los hepatocitos infectados. La pegilación de IFN (IFNp) mediante su unión a polietilenglicol, permite alargar la vida media del fármaco. La adición de ribavirina (RBV), un nucleósido sintético, incrementa las tasas de curación respecto al IFN en monoterapia. Sin embargo, los regímenes con IFNp más RBV son mal tolerados, se asocian con efectos adversos graves y proporcionan tasas de curación variables (entre 40-65 %), dependiendo del genotipo viral, el genotipo de la IL28B, la gravedad del daño hepático, coinfección por VIH y la respuesta a tratamientos previos (18, 165).

El tratamiento para el VHC experimentó un giro radical con la aparición de los antivirales de acción directa; fármacos orales que inhiben de forma directa el ciclo replicativo del VHC y cuyas dianas de acción son tres regiones importantes del genoma viral (serin proteasa NS3/4A, NS5A y NS5B polimerasa dependiente de ARN). La

primera generación de AAD en ser comercializada, en el año 2.011, fueron los inhibidores de la proteasa (IP); Boceprevir y Telaprevir, que debían ser co-administrados con IFN y RBV (triple terapia) y estaban indicados únicamente en pacientes con genotipo 1 y enfermedad hepática compensada, presentando una eficacia superior a la del tratamiento clásico. Sin embargo producían efectos adversos con mayor frecuencia, especialmente graves en aquellas personas con enfermedad hepática más avanzada (165).

Pero la revolución real del tratamiento del VHC llegó a partir del año 2.014 con la irrupción de los AAD de segunda generación, marcando así el inicio de una nueva era en la que la balanza se posiciona a favor de la eficacia y seguridad. Se trata de combinaciones de 2 o 3 fármacos orales, libres de interferón, con mayor potencia y barrera genética que los IP de 1ª generación, aplicables a la práctica totalidad de los pacientes infectados, que actúan a diferentes puntos del ciclo replicativo del virus logrando tasas de curación superiores al 95% con pautas de corta duración y con un bajo perfil de efectos adversos (13, 18, 162). Estas nuevas moléculas se representan en la Figura 8.

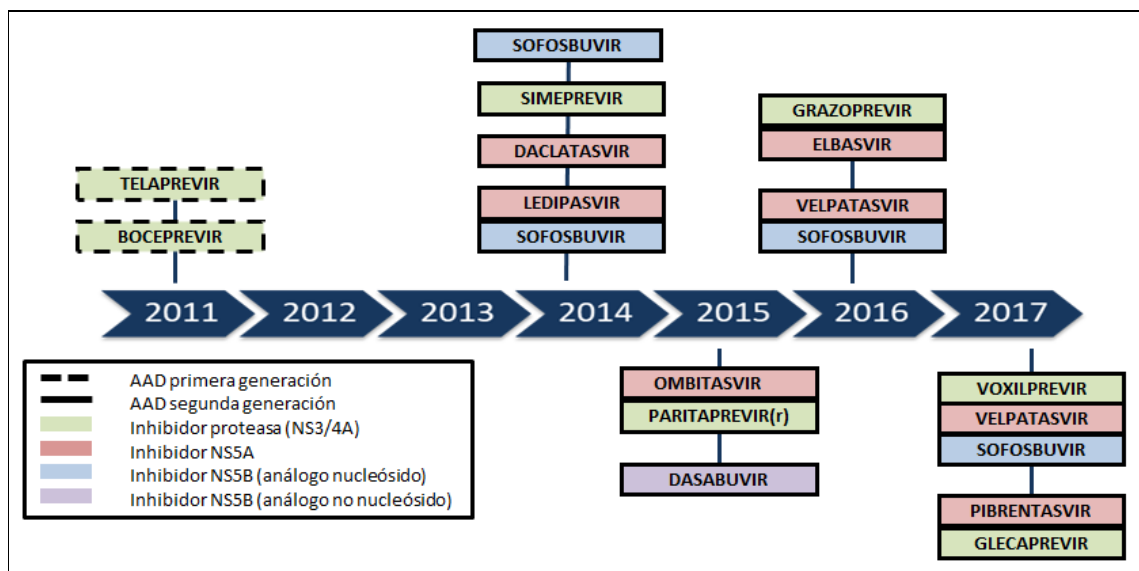


Figura 8. Tratamientos aprobados por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)

Dentro de este grupo de agentes antivirales directos, se han desarrollado más recientemente regímenes pangenotípicos, definidos como aquellos que logran alcanzar una tasa de RVS superior al 85% entre los 6 genotipos principales (genotipos

1-6), cuyo uso simplifica la terapia al obviar la necesidad de realizar genotipado antes del inicio del tratamiento, mejorando el acceso al mismo (13, 118). En la actualidad se encuentran disponibles tres combinaciones pangénóticas: Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®), Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) y Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (Vosevi®).

- *Indicaciones de tratamiento*

La expansión de los criterios o indicaciones de tratamiento a toda la población (política de tratamiento a todos) es una estrategia coste-efectiva en términos generales y permite el ahorro económico (13). En la actualidad, la OMS aconseja ofrecer tratamiento a todos los individuos mayores de 12 años diagnosticados de infección aguda o crónica por VHC, independientemente del estadio de la enfermedad, quedando excluidos aquellos que presenten comorbilidades graves que no puedan ser remediadas con terapia antiviral, trasplante hepático u otro tratamiento dirigido, y que condicionen la supervivencia del paciente a corto plazo (13, 117, 118).. Todos los pacientes deben ser tratados con regímenes libres de IFN, basados en AAD, optando siempre que sea posible (a misma duración y eficacia) por combinaciones dobles, en lugar de triples, para minimizar el riesgo de efectos secundarios e interacciones farmacológicas (118, 162).

Un posible enfoque para abordar las barreras en el acceso al tratamiento del VHC podría consistir en la expansión del número de proveedores de atención médica que administran terapia antiviral, con algoritmos de tratamiento simplificados, especialmente en entornos de recursos limitados (117). Un modelo descentralizado de atención médica en centros penitenciarios de Australia, llevado a cabo por enfermeras, ha demostrado ser altamente efectivo y accesible a un gran número de presos (87).

Existen una serie de poblaciones y situaciones especiales que merecen mención aparte:

a) Hepatitis C aguda

Todos los pacientes con hepatitis C aguda deben ser considerados candidatos para recibir terapia antiviral con los mismos regímenes y duración que para la hepatitis C crónica con el fin de prevenir la progresión a ésta última, aunque el momento de inicio no se ha establecido de forma firme (117, 118). En sujetos con alta probabilidad de aclaramiento espontáneo (edad ≤ 35 años, pico de bilirrubina ≥ 6 mg/dl, IL28B CC y caída de ARN ≥ 1 log₁₀ tras 4 semanas de infección o ≥ 2 log₁₀ en los pacientes coinfectados por VIH) podría plantearse observación, difiriendo la decisión de tratamiento (162). La RVS debe evaluarse a las 12 (RVS12) y 24 semanas (RVS24) después del tratamiento ya que se han informado recaídas tardías (118).

b) Cirrosis descompensada

Los IP no están aprobados en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) o con episodios previos de descompensación (118). El tratamiento de estos pacientes debería contemplarse idealmente en centros con experiencia en el manejo de complicaciones y donde el acceso al trasplante hepático esté disponible (13).

En pacientes incluidos en lista de espera de trasplante, la curación virológica previene la recurrencia de la infección en el injerto y se asocia con una mejoría de la función hepática. La escala MELD (*Model of End-Stage Liver Disease*) es una variable dinámica que puede ayudar a identificar a aquellos sujetos que deban ser tratados antes del trasplante (166). Los pacientes con cirrosis descompensada grave (MELD ≥ 20) tienen mínimas posibilidades de que su función hepática mejore lo suficiente como para permitir la exclusión de la lista, por lo que se aconseja diferir la terapia antiviral al postrasplante. El mayor beneficio del tratamiento se obtiene en pacientes con cirrosis descompensada y MELD < 18-20, sin CHC. En este escenario, la eliminación del virus conlleva una mejora de la función hepática en una proporción considerable de casos; hecho que se traduce en la salida de la lista entre un 16-24% de los pacientes que obtienen RVS (118, 166-168).

c) Pacientes con CHC

En los últimos años se ha descrito un aumento del riesgo de CHC tras la erradicación viral con AAD, especialmente en sujetos con historia previa de CHC, y un comportamiento biológico tumoral más agresivo en la recurrencia. Sin embargo, estos hallazgos son controvertidos y otros estudios retrospectivos de cohortes y metanálisis no han confirmado dicha asociación por lo que, a día de hoy, el papel de la terapia AAD en la recurrencia del CHC sigue siendo motivo de debate (162, 169, 170).

En pacientes con CHC incluidos en lista de espera, el trasplante hepático se considera el objetivo terapéutico principal y la decisión de tratamiento antiviral debe valorarse de forma individualizada por un comité multidisciplinar, considerando entre otros aspectos el tiempo medio de espera en lista(166). En líneas generales, el tratamiento puede iniciarse antes del trasplante para evitar la recurrencia de la infección siempre que no interfiera con el tratamiento del CHC en lista de espera(118). En sujetos no candidatos a trasplante, se ha sugerido retrasar el inicio del tratamiento antiviral 6-12 meses tras la finalización del tratamiento CHC(170).

d) Recurrencia en el injerto tras el trasplante hepático

La recurrencia de la infección en el injerto es un hecho universal en los pacientes que llegan al trasplante con viremia. Aunque se trata de una situación cada vez más infrecuente, todos los sujetos deben considerarse para tratamiento con AAD. La hepatitis colestásica fibrosante, la presencia de fibrosis moderada-extensa o hipertensión portal un año después del trasplante, predicen una rápida progresión de la enfermedad y pérdida del injerto por lo que, en estos casos, el tratamiento antiviral ha de comenzarse de forma urgente (118).

e) Coinfección por VIH

Los pacientes con hepatitis crónica por VHC e infección por VIH deben tratarse con la misma pauta que aquellos mono infectados, revisando las interacciones potenciales entre la terapia antirretroviral y antiviral (AAD) antes de iniciar el tratamiento para el VHC (13, 162).

f) Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio CKD 4 ó 5, es decir; con aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1.73 m², no se aconsejan regímenes basados en Sofosbuvir (13, 118).

g) Fracaso a tratamiento previo

Aunque con los nuevos AAD la tasa de RVS es cada vez más elevada, existe un número limitado de pacientes que fracasan al tratamiento antiviral. En estos casos es esencial evaluar la adherencia y potenciales interacciones, así como revisar si se recibió el régimen óptimo con la duración adecuada. El retratamiento debe ser guiado por el tratamiento previo recibido cuando no existe opción de realizar estudio de resistencias(13, 162).

La combinación pangenotípica Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (Vosevi®) está recomendada como terapia de rescate en todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada con fracaso a cualquier régimen de antivirales de acción directa, independientemente del genotipo, tratamiento previo y de las resistencias basales. En los escenarios que no se logre alcanzar la RVS con esta combinación, podría utilizarse como rescate Sofosbuvir/Glecaprevir/Pibrentasvir (13, 118, 162). En ausencia de estos regímenes, la OMS sugiere como una alternativa de retratamiento prolongar la terapia AAD inicial a 16 o 24 semanas, reforzando la adherencia (13).

1.6.4.3. Seguimiento tras la curación

Los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F2) pueden ser dados de alta una vez confirmada la RVS. Sin embargo, en los enfermos con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4) se recomienda establecer la continuidad del seguimiento clínico mediante *screening* semestral de CHC ya que, en estos casos, la erradicación del virus no es equivalente a la curación de la enfermedad y el riesgo de progresión de la misma y desarrollo de CHC de *novo* no se eliminan por completo, persistiendo tras la curación virológica (13, 118, 159, 162, 171, 172).

1.6.4.4. Prevención y diagnóstico precoz de la reinfección

Finalmente es necesario considerar que, puesto que la reinfección por el VHC es posible, y teniendo en cuenta que el éxito de las políticas de eliminación depende también del control adecuado de las poblaciones en riesgo de reinfección, en personas que aun habiendo podido lograr el aclaramiento viral espontáneo o inducido por el tratamiento (RVS) continúen presentando conductas activas de riesgo (como HSH coinfectados por VIH y UDI (144, 173)), se aconseja realizar una determinación de ARN con carácter anual (69, 117). En este aspecto, los programas de reducción de daños son un componente esencial del paquete integral de intervenciones, junto con el tratamiento antiviral (13). Además, ofrecen la oportunidad para realizar acciones preventivas que permitan reducir el riesgo de transmisión a través del asesoramiento sobre conductas de riesgo.

A día de hoy resulta innegable la favorable posición que ocupa España para alcanzar los objetivos de la Agenda 2030, situación que ha sido posible gracias a los importantes esfuerzos invertidos durante los últimos años en las primeras y últimas etapas de la cascada de cuidados del VHC, mediante la implementación de programas de cribado y el acceso universal al tratamiento. Sin embargo, y aunque indiscutiblemente ambas estrategias han sido clave para aproximarnos a la erradicación de la infección, su papel y contribución en el éxito final resultará limitado si no se acompañan de medidas adicionales que permitan poner en el foco en las etapas intermedias del proceso donde, aún en nuestro entorno, persisten actualmente barreras modificables. Garantizar la correcta vinculación de los pacientes infectados y asegurar la continuidad de cuidados es un desafío que no solo afecta a los nuevos diagnósticos, sino también a todos aquellos sujetos que años o incluso décadas atrás hayan podido perderse entre las fisuras del sistema, cuya identificación y rescate será indispensable para lograr recorrer el camino que queda hasta la meta.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La mayoría de las estrategias de cribado de la infección por VHC suelen ir dirigidas a detectar casos desconocidos abordando factores de riesgo. Sin embargo, existen abundantes datos que demuestran que una parte nada despreciable (aunque no bien cuantificada) de los sujetos infectados por el VHC estarían perdidos en el sistema sanitario, con un diagnóstico subóptimo o incompleto (presencia de Anti-VHC sin determinación de ARN viral) o incluso con diagnóstico confirmado de infección activa. Las estrategias de búsqueda activa y afloramiento de estos casos, son importantes tanto para cuantificar la dimensión del problema como para identificar las causas y las deficiencias del sistema y, en última instancia, recuperar las oportunidades perdidas de diagnóstico y tratamiento para estos pacientes.

3. OBJETIVO

Principal:

- Determinar la tasa de pacientes seropositivos para el VHC que se pierden a lo largo de la cascada de cuidados, y por tanto quedan fuera del sistema perdiendo oportunidades de seguimiento y posibilidad de curación dentro del sector Zaragoza III del Servicio Aragonés de Salud (SALUD).

Secundarios:

- Estudiar los factores relacionados con la pérdida de estos pacientes del sistema sanitario, que abarca tanto la ausencia de derivación al especialista como la interrupción del seguimiento.
- Identificar y recuperar a los pacientes perdidos para poder ofrecerles los cuidados y tratamientos precisos.
- Valorar el nivel de conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes, tanto desde el punto de vista global como en lo relacionado con la afectación personal.
- Valorar el grado de aceptación de un programa de afloramiento de casos en los propios pacientes aflorados, así como el grado de adherencia al mismo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos planteados, se diseñó un estudio observacional compuesto por tres fases consecutivas: fase de identificación; fase de intervención y fase de reintroducción. La secuencia de las distintas etapas del estudio queda representada en la Figura 9, mientras que un esquema más detallado de la cronología y contenido de las mismas se refleja en la Figura 10.

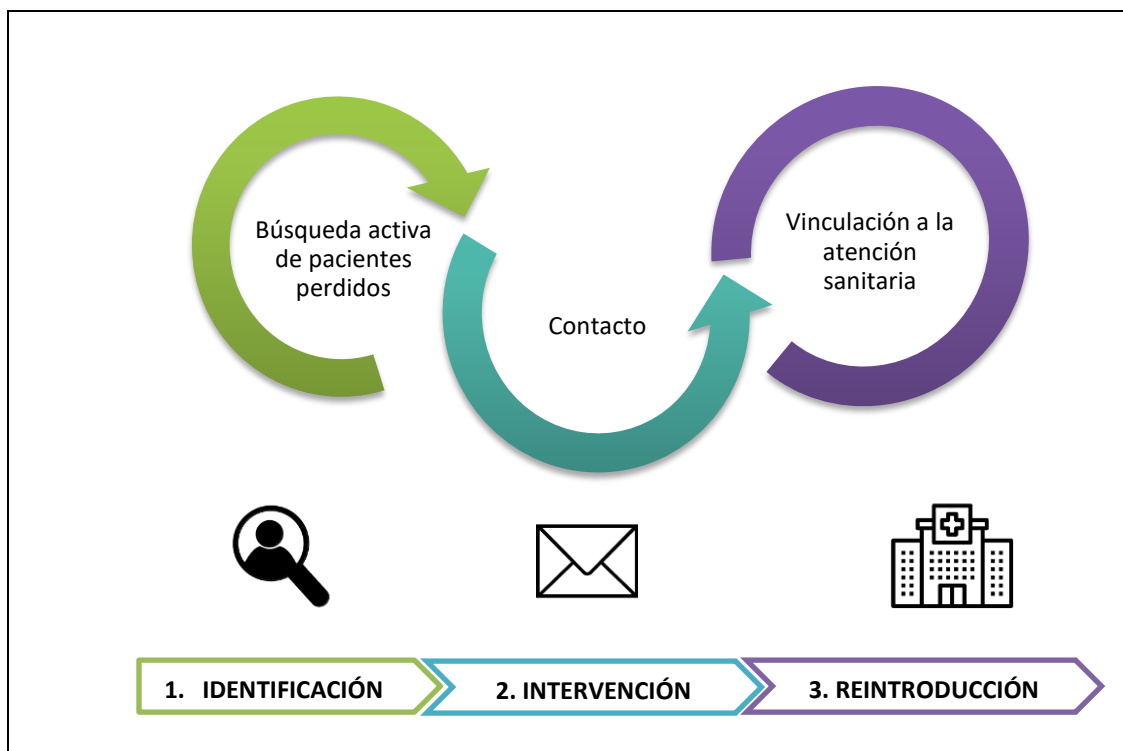


Figura 9. Secuencia de ejecución de las fases del estudio

- Primera fase: Identificación

Entre abril de 2.017 y marzo de 2.018, tras obtener el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), se llevó a cabo el trabajo de campo mediante la recogida retrospectiva de datos a partir de las fuentes primarias de información.

Se tomó como punto de partida los resultados serológicos positivos para el VHC (Anti-VHC+) del Sector Sanitario Zaragoza III durante el periodo 2.009-2.013, realizados mediante técnica de ELISA y confirmados por inmunoblot con LIA, según el protocolo de nuestro laboratorio vigente en ese momento. El proceso de búsqueda activa de pacientes llevado a cabo en esta fase permitió la identificación de los sujetos perdidos y su clasificación en dos grupos según el momento en el que se hubiese producido su salida del sistema; bien durante la vinculación a Atención Especializada, debido a una ausencia de derivación desde otros niveles asistenciales, o bien durante el seguimiento médico, por una interrupción del mismo una vez ya iniciada la asistencia especializada.

De forma simultánea, y enfocado a la consecución de los objetivos del estudio, se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos de la muestra que fueron introducidos en la base de datos para su posterior análisis.

- Segunda fase: Intervención

Teniendo en cuenta que la Atención Primaria constituye la puerta de entrada al sistema de salud y representa la forma de asistencia sanitaria más cercana a la población, la segunda fase comenzó con la notificación por escrito de la puesta en marcha del proyecto a los coordinadores de todos los centros de salud integrantes del sector sanitario (Anexo II). Esta estrategia de comunicación, aparte del carácter informativo, pretendía ser un altavoz para la difusión de la información entre el resto de compañeros facultativos de cada centro.

Posteriormente, entre mayo de 2.017 y octubre de 2.018, se estableció contacto con aquellos sujetos que en la fase anterior habían sido identificados como “perdidos”, siendo el envío de una carta mediante correo postal el medio de comunicación escogido. Se redactaron dos modelos distintos de escrito (Anexo III y IV) en función del problema detectado detrás de la pérdida del paciente (ausencia de derivación al especialista o interrupción del seguimiento). En ambos casos se explicaba al destinatario el motivo del envío de la carta en relación a los objetivos del proyecto y se ofrecían dos posibles vías de respuesta; telefónica o correo electrónico.

En aquellos casos en los que tras esta primera intervención no se obtuvo respuesta por parte del receptor, o en los que habiéndose producido la devolución de la correspondencia se dispusiera de un domicilio postal alternativo, se realizó un segundo envío de cartas añadiendo en la correspondencia una cita presencial en nuestras consultas.

Independientemente del canal de comunicación utilizado por los pacientes en su respuesta, a aquellos que expresaron su conformidad e interés en la continuidad del estudio (aceptación), se les indicó la determinación de ARN viral para confirmar el diagnóstico virológico (comprobar la existencia de infección activa) aportando el volante de analítica que habían recibido adjunto a la carta.

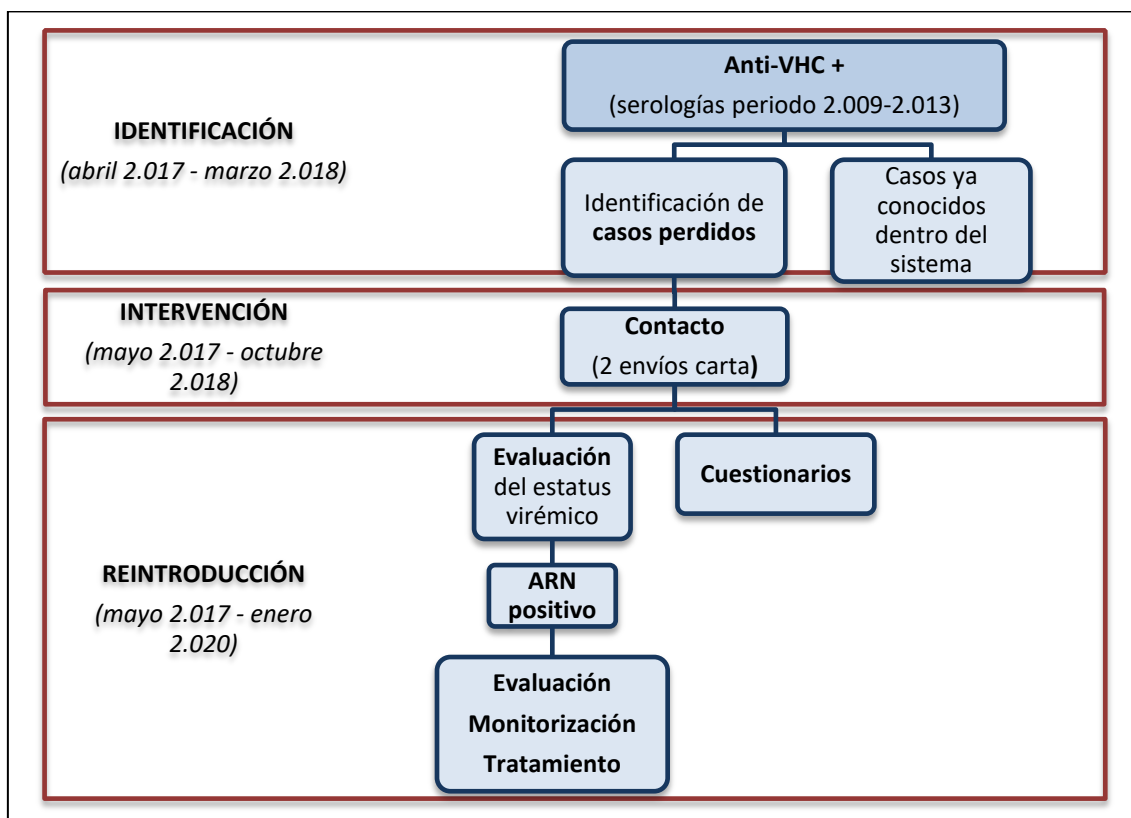


Figura 10. Cronología y contenido por etapas del estudio

- Tercera fase: Reintroducción

Entre mayo de 2.017 y enero de 2.020 se produjo la incorporación a la cascada de cuidados de los pacientes captados como resultado de la intervención realizada en la segunda fase.

Una vez completado el proceso diagnóstico mediante la evaluación del estatus virémico, se informó al paciente del resultado analítico y se solicitó la cumplimentación de un cuestionario (Anexo V) así como de un test de evaluación de conocimientos sobre el VHC (Anexo VI), diseñados para contribuir a la consecución de objetivos. Ambas acciones se llevaron a cabo de forma telefónica en los individuos con carga viral indetectable, mientras que en aquellos con infección activa confirmada se realizó de forma presencial en la consulta monográfica de hepatitis víricas.

Finalmente, se recogieron de forma prospectiva variables clínicas y analíticas relativas a la estadificación del daño hepático y al tratamiento durante el seguimiento de los pacientes virémicos y, de forma retrospectiva, se actualizó la información demográfica referente a los decesos en la base de datos. Asimismo, una vez finalizado el tratamiento, se realizó una última encuesta telefónica para evaluar el grado general de satisfacción del paciente con la actuación llevada a cabo (Anexo VII). El seguimiento posterior de los pacientes virémicos rescatados se continuó de forma ambulatoria conforme a la práctica clínica habitual.

4.2. Población objeto de estudio

4.2.1. Diseño muestral: selección y composición de la muestra

4.2.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos aquellos pacientes con anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (Anti-VHC +) detectados en serologías solicitadas por cualquier servicio médico perteneciente al Sector Sanitario III de Aragón, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2.009 y el 31 de diciembre de 2.013.

4.2.1.2. Criterios de exclusión

Los pacientes con serologías solicitadas desde centros penitenciarios o Pediatría fueron excluidos, al igual que aquellos con una edad inferior a 14 años en el momento en el que se comenzó el estudio.

Asimismo, se excluyeron todas las repeticiones analíticas pertenecientes a un mismo sujeto, de tal forma que únicamente constase la primera determinación serológica realizada en el periodo temporal referido para la inclusión.

4.2.2. Definición de casos “perdidos”

Este concepto ha sido escogido para englobar y designar a los pacientes pertenecientes a alguno de estos dos grupos:

- No derivados: sujetos con serología positiva que nunca han accedido a Atención Especializada.
- Pérdida de seguimiento: aquellos individuos que, habiéndose llegado a producir en algún momento su vinculación con Atención Especializada (Digestivo o Enfermedades infecciosas), posteriormente han sufrido una interrupción del proceso asistencial que ha impedido que hayan podido acceder a los cuidados y tratamiento adecuados.

En definitiva, todos estos pacientes tienen como aspecto en común la presencia de anticuerpos frente al VHC y, bien se haya confirmado la existencia de infección virémica o incluso aun cuando ni siquiera se haya llegado a investigar (diagnóstico incompleto o subóptimo), se encontrarían perdidos en el sistema, siendo susceptibles de ser rescatados.

4.3. Variables a estudio

4.3.1. Descripción de las variables

A continuación se describen las características de la muestra a medir durante cada una de las fases del estudio.

- Primera fase:

Estableciendo como referencia temporal el momento de inicio del estudio, se recogieron de forma retrospectiva las siguientes variables en los pacientes con Anti-VHC+:

Variables sociodemográficas:

- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica, siendo los posibles valores “varón/mujer”.
- Nacionalidad: variable cualitativa nominal dicotómica, siendo los posibles valores “española/extranjera”.
- Fecha de nacimiento: variable cuantitativa expresada por día, mes y año.
 - Año de nacimiento: variable cuantitativa discreta extraída a partir de la fecha de nacimiento.
- Fecha de serología: momento de realización de la serología. Variable cuantitativa expresada por día, mes y año.
 - Año de serología: variable cuantitativa discreta extraída a partir de la fecha de serología.
- Edad: edad del sujeto, expresada en años, en el momento de realización de la serología. Variable cuantitativa continua que resulta de la diferencia entre la fecha de realización de la serología y la fecha de nacimiento.
- Exitus: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
- Edad exitus: variable cuantitativa continua, expresada en años. Se calcula a partir de las variables fecha del exitus y fecha de nacimiento.

Variables analíticas:

- ARN: variable cualitativa nominal politómica, siendo las posibles categorías “positivo/negativo/RVS/no determinado”.
 - Genotipo: variable cualitativa nominal politómica expresada en números arábigos (“1/2/3/4/5/6/7/8”), recogida para las categorías “positivo” y “RVS” de la variable ARN.
 - Subtipo: variable cualitativa nominal politómica expresada con una letra a continuación del genotipo.
- VIH: variable cualitativa nominal politómica, siendo los posibles valores “positivo/negativo/no determinado” en función del resultado analítico Ag/Ac.

Variables clínicas generales:

- Servicio solicitante: especialidad médica que solicitó la serología. Variable cualitativa nominal politómica siendo las posibles categorías: “A. Primaria/ Alergología/Anestesia/Cardiología/Cirugía General/Digestivo/Endocrinología/ Ginecología y Obstetricia/Hematología/Infecciosas/Medicina Interna/ Medicina Preventiva/Nefrología/Neumología/Neurocirugía/Neurología/O.R.L./ Oftalmología/Oncología/Psiquiatría/Reumatología/UCI/Urgencias/Urología/ Vascular/No consta”.
 - Origen Primaria: área de salud de procedencia cuando el servicio solicitante de la serología es Atención Primaria. Variable cualitativa nominal politómica con 22 categorías: “Alagón/ Bombarda/ Borja/Cariñena/Casetas/Delicias Norte/Delicias Sur/Ejea de los Caballeros/Épila/Gallur/ Herrera de los Navarros/La Almunia de Doña Godina/ María de Huerva/Miralbueno-Garrapinillos/Oliver/ Sádaba/Sos del Rey Católico/ Tarazona/Tauste/Univérsitas/Utebo/Valdefierro”.
- Derivación: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”) que permite la clasificación de los pacientes en función de la existencia o ausencia de derivación a Atención Especializada.
 - Tipo de especialista: variable cualitativa nominal dicotómica (“Infecciosas/ Digestivo”) recogida para pacientes derivados a Atención Especializada.
 - Pérdida de seguimiento: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”). Permite identificar al grupo de pacientes en los que, tras la derivación a Atención Especializada, se produjo una interrupción del seguimiento.
- Valoración por Psiquiatría: Existencia de evaluación previa por dicha especialidad. Variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
- Comorbilidad psiquiátrica: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
 - Tipo de trastorno psiquiátrico: Variable cualitativa nominal politómica. Incluye todas aquellas categorías de la CIE-11 (Clasificación Internacional de Enfermedades para las Estadísticas de Mortalidad y

Morbilidad de la OMS en su 11ª revisión) recogidas en su capítulo 6 para la clasificación de los trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo (174): “trastorno del neurodesarrollo/ esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios/ catatonia/ trastorno del estado de ánimo/ de ansiedad o relacionados con el miedo/ obsesivo-compulsivos y otros trastornos relacionados/ específicamente asociados con el estrés/ disociativos/ del comportamiento alimentario/ de eliminación/ de distrés corporal o de la experiencia corporal/ debidos al consumo de sustancias o a comportamientos adictivos/ del control de impulsos/ de comportamiento disruptivo y disocial/ de la personalidad y rasgos relacionados/ parafílicos/ facticios/ neurocognitivos/ mentales o del comportamiento asociados con el embarazo, el parto o el puerperio”.

- Consumo de drogas: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”). Refleja la historia de consumo de una o más de las siguientes sustancias:
 - Alcohol: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
 - Cocaína: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
 - UDI (usuarios de drogas por vía intravenosa): variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
 - Benzodiazepinas: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
- Exitus relacionado con hepatopatía: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
 - Causa del exitus: variable cualitativa nominal politómica, siendo las posibles categorías: “cardiovascular/infecciosa/neoplásica/respiratoria/CHC/descompensación hepatopatía/desconocida”.

- Segunda fase:

Recogida de forma transversal y prospectiva, a partir del momento del primer envío de cartas, de las variables que se enumeran a continuación. En este caso la unidad muestral estuvo constituida por el conjunto de pacientes perdidos (no derivados y con interrupción del seguimiento):

Variables relacionadas con la intervención:

- Envío de carta: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”). Para aquellos sujetos con envío de carta (categoría “sí), se continuaron recogiendo las siguientes variables:
 - Fecha primer envío: variable cuantitativa expresada por día, mes y año.
 - Fecha segundo envío: variable cuantitativa expresada por día, mes y año.
 - Respuesta: variable cualitativa nominal politómica (“si/no/devolución”) recogida para cada uno de los envíos de carta. Para la categoría “no” se consideró la ausencia de respuesta por parte del destinatario transcurridos 3 meses desde la fecha de envío.
 - Fecha de contacto: variable cuantitativa expresada por día, mes y año.
 - Tiempo de respuesta: variable cuantitativa continua, expresada en días, que se calcula a partir de la fecha de contacto y la fecha de envío.
 - Vía de contacto: variable cualitativa nominal dicotómica (“telefónica/email”).
 - Aceptación: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
 - Episodio VHC: registro de un episodio de atención referente al diagnóstico del VHC en la historia clínica del paciente. Variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).

- Tercera fase

Para aquellos pacientes que fueron captados en la fase anterior se recogieron las siguientes variables analíticas y clínicas (de forma prospectiva) y demográficas (de forma retrospectiva):

Variables analíticas:

- ARN actual: cualitativa nominal politómica: “positivo/negativo/RVS/no determinado”.

- CV actual: variable cuantitativa continua, expresada en UI/ml, y recogida exclusivamente para la categoría “positivo” de la variable “ARN actual”.
 - Genotipo actual: variable cualitativa nominal politómica expresada en números arábigos (“1/2/3/4/5/6/7/8”).
 - Subtipo actual: variable cualitativa nominal politómica expresada con una letra a continuación del genotipo.
- VIH actual: investigación de coinfección por VIH, en función del resultado analítico Ag/Ac, en el momento en el que paciente es reincorporado al circuito asistencial. Variable cualitativa nominal dicotómica (“positivo/negativo”).
 - VHB: investigación de coinfección por VHB (determinación de HBsAg) cuando el paciente es reincorporado al circuito asistencial. Variable cualitativa nominal dicotómica (“positivo/negativo”).
 - Edad actual: edad del paciente, expresada en años, en el momento en el que se produce su reincorporación al circuito asistencial. Variable cuantitativa continua.
 - AST: niveles de aspartato aminotransferasa en el momento que el paciente es reincorporado al circuito asistencial. Variable cuantitativa continua, siendo la unidad de medida U/L.
 - ALT: niveles de alanina aminotransferasa en el momento que el paciente es reincorporado al circuito asistencial. Variable cuantitativa continua, siendo la unidad de medida U/L.
 - Plaquetas: recuento de plaquetas en sangre periférica, expresado en /mm³, que presenta el paciente cuando es reincorporado al circuito asistencial. Variable cuantitativa continua.

Variables clínicas:

- APRI: índice bioquímico no invasivo calculado a partir del *AST to Platelet Ratio Index*, con las variables AST y ALT. Variable cuantitativa continua que se expresa en números decimales.

- FIB-4: índice bioquímico no invasivo que se calcula a partir del *Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis*, con las variables AST, ALT, plaquetas y edad actual. Variable cuantitativa continua, expresada en números decimales.
- IMC: índice de masa corporal del paciente. Variable cuantitativa continua, expresada en números decimales, resultado de la división del peso (kg) entre la altura (m²).
- FibroScan: valor de rigidez hepática obtenido mediante elastografía, medido en kilopascales (kPa). Variable cuantitativa continua.
- Fibrosis: variable cualitativa ordinal, extraída de la variable FibroScan y categorizada en 4 valores siguiendo la escala METAVIR. Entre los distintos criterios existentes para elección de los puntos de corte de la elastografía elegimos el propuesto por Castera et al. (175):
 - F0-F1: ≤ 7.4 kPa
 - F2: 7.5 – 9.4 kPa
 - F3: 9.5 -12,4 kPa
 - F4: $\geq 12,5$ kPa
- Tratamiento previo: variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
 - Tipo de tratamiento: variable cualitativa nominal politómica (“IFN+RBV/IP/AAD”).
- Solicitud de tratamiento: indicación de terapia antiviral con AAD tras la reincorporación del paciente al circuito asistencial. Variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).
 - RVS12: resultado de ARN transcurridas 12 semanas desde la finalización del tratamiento (semana 12 post-tratamiento). Variable cualitativa nominal politómica recogida para los pacientes que recibieron tratamiento, siendo las posibles categorías “no/CV negativa/pendiente/no determinado”.
- Abandono: cese del seguimiento clínico del paciente durante la tercera fase del estudio, una vez que se hubiera producido la conexión con Atención Especializada. Variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”).

Variables sociodemográficas:

- Exitus: misma variable cualitativa nominal dicotómica (“si/no”) descrita en la primera fase del estudio. Durante esta última etapa se actualizó la información de forma retrospectiva.

De forma adicional, durante esta tercera fase, se recopiló información referente a:

- Factores sociodemográficos, psicobiográficos y clínicos para la investigación de los mecanismos de transmisión y el estudio de las causas potencialmente involucradas en la pérdida del paciente, a través de un cuestionario compuesto por preguntas cerradas agrupadas en 7 apartados (Anexo V).
- Nivel individual de conocimientos sobre aspectos epidemiológicos del virus, mediante un test formado por 10 preguntas verdadero-falso (Anexo VI).
- Grado de satisfacción personal con el proyecto llevado a cabo, evaluado con escala numérica (0-10) por medio de una encuesta telefónica (Anexo VII).

4.4. Fuentes de los datos

Se ha recurrido a las siguientes fuentes de información primarias:

- Como punto inicial, se nos proporcionó un listado de pacientes con anticuerpos positivos frente al VHC extraído del registro propio del servicio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Posteriormente, para la obtención de información sobre las variables a estudio, se utilizó cualquier documento en soporte informático que figurase dentro de la Historia Clínica Electrónica de Aragón: informes y anotaciones de Atención Primaria, informes de alta de Urgencias y Hospitalización, informes de seguimiento clínico de Consultas Externas e informes de laboratorio.
- Finalmente fueron los propios pacientes quienes, bien presencial y/o telefónicamente, constituyeron la tercera fuente de información directa

mediante la respuesta a las preguntas planteadas en los tres tipos de encuestas.

4.5. Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para las variables cuantitativas se aportan frecuencias relativas (%) y absolutas (n). Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según criterios de normalidad. Para testear la normalidad de las variables, se utilizó el Test de Shapiro Wilks.

La relación entre variables cualitativas se evaluó con el test Chi-Cuadrado, o con el test de Fisher si no se cumplían las condiciones para aplicar el anterior. Para comparar variables cuantitativas entre dos grupos independientes se utilizó el test de la t de Student, o el test de Mann-Whitney cuando no se cumplían criterios de normalidad, mientras que las variables cuantitativas de más de dos grupos independientes se compararon con el test ANOVA, o el test de Kruskal-Wallis si no se cumplían los criterios de normalidad.

Para evaluar simultáneamente los factores relacionados con:

- Variable principal (Pérdida de seguimiento frente a no derivación)
- Derivación frente a no derivación
- Pérdida de seguimiento frente a no pérdida de seguimiento

se realizaron modelos univariantes basados en análisis de regresión logística binaria. La fuerza de asociación entre las variables independientes y la variable resultado, se midieron en términos de Odds Ratio (OR). También se realizó un modelo multivariante con las variables independientes que en el univariante mostraron significancia estadística.

Para toda la investigación se ha utilizado el programa estadístico R. Se ha establecido el nivel de significación estadística para un p valor inferior a 0,05.

4.6. Consideraciones éticas

El presente trabajo fue planteado siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (176), y ha sido realizado tras la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón (CEICA), cuyo dictamen se incluye en el Anexo I, respetando los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki (177).

Los datos recogidos han sido tratados de forma confidencial, en base a lo regulado en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales(178). La recopilación de la información obtenida a partir de la historia clínica del paciente se ha realizado de forma anónima y con registro codificado en la base de datos, sin que sea posible la identificación directa de los sujetos. Para garantizar el derecho a la protección de la confidencialidad de los pacientes reclutados, a aquellos individuos potenciales a envío de carta se les asignó, al inicio de la segunda fase del estudio, un código numérico identificador (ID) propio del proyecto y distinto a cualquier información personal del paciente con el que se registraron las encuestas. Respecto a estas últimas, su cumplimentación se llevó a cabo previa obtención del consentimiento informado (Anexo VIII).

5. RESULTADOS

5.1. Identificación de los pacientes perdidos en el sistema

5.1.1. Características basales de la población seropositiva (anti-VHC+)

Entre enero de 2.009 y diciembre de 2.013 se registraron 1.809 peticiones de serología para el VHC en el Sector Zaragoza III. De ellas, 404 reunían algún criterio de exclusión y 313 constituían repeticiones analíticas, por lo que finalmente fueron 1.092 las serologías incluidas para el estudio (Figura 11).

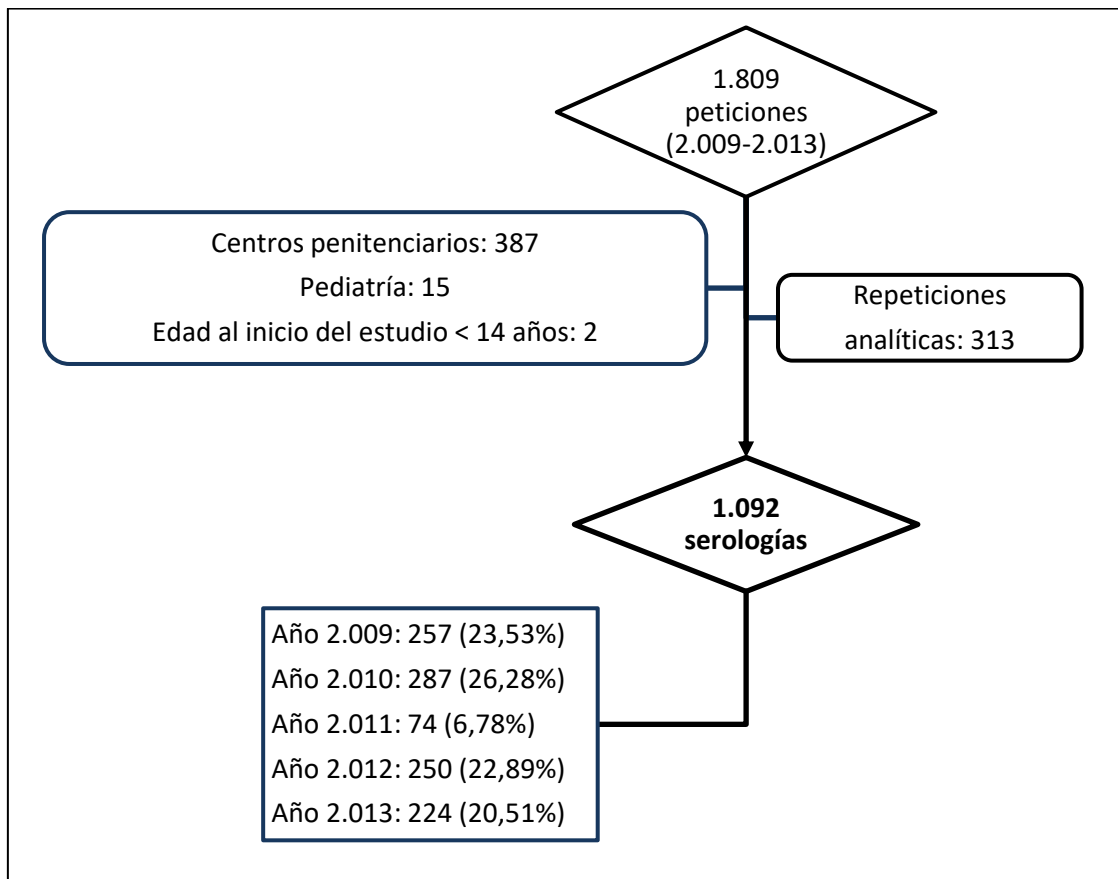


Figura 11. Diagrama de flujo que ilustra el proceso de inclusión y exclusión

La muestra inicial de 1.092 pacientes con anticuerpos frente al VHC estaba compuesta por 715 (65,4%) hombres y 377 (34,5%) mujeres, en su mayoría de nacionalidad española (84,6%), con un rango de edad en el momento de la analítica comprendido entre 9 y 87 años, y una mediana de 46 años [39,00 - 54,00]. Las características basales del total de pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de la población Anti-VHC+

Variable	N=1.092
Sexo:	
Varón	715 (65,48%)
Mujer	377 (34,52%)
Nacionalidad:	
Española	924 (84,62%)
Extranjera	168 (15,38%)
Edad	46,00 [39,00 - 54,00]

El año de nacimiento de la población abarcó un periodo de 79 años, comprendido entre 1.926 y 2.004. La cohorte nacida entre 1.953-1.977 supuso el 71,87% de la muestra, cifra que aumentó hasta el 81,62% cuando el intervalo se amplió al grupo etario nacido entre 1.947-1.979 (Gráfico 3).

Al dividir la muestra en función de la nacionalidad, el año de nacimiento se situó entre 1.926-2.004 para los españoles y 1.937-1.997 para los extranjeros (Gráfico 4). El efecto de la cohorte de nacimiento fue algo menos marcado en extranjeros que en españoles y apareció como un fenómeno más reciente en los primeros que en los segundos, con un decalaje de 5-7 años; mientras que entre 1.954-1.979 se produjo el 73,51% de los nacimientos de la población española de nuestra muestra, para encontrar una cifra equivalente en extranjeros (73,65%) hemos de tomar el periodo comprendido entre 1.961-1.986.

Dentro de la población española, el año de nacimiento osciló entre 1.926 y 2.004 para los varones y 1.926-1.997 para las mujeres. En ambos sexos predominaron los grupos de población nacidos entre 1.961-1.965 y 1.966-1.970 (Gráfico 5), aunque el efecto etario observado fue más sutil en el caso de las mujeres (el 82,78% de los varones españoles integrantes de la muestra nacieron entre 1.951 y 1.980, frente al 68,40% de las mujeres en ese mismo periodo), con un predominio relativo del sexo femenino sobre el masculino en los extremos de la pirámide demográfica (1.926-1.940 y 1.981-2.000).

Gráfico 3. Nº de casos nacidos entre 1.926 y 2.004 por intervalo de 2 años

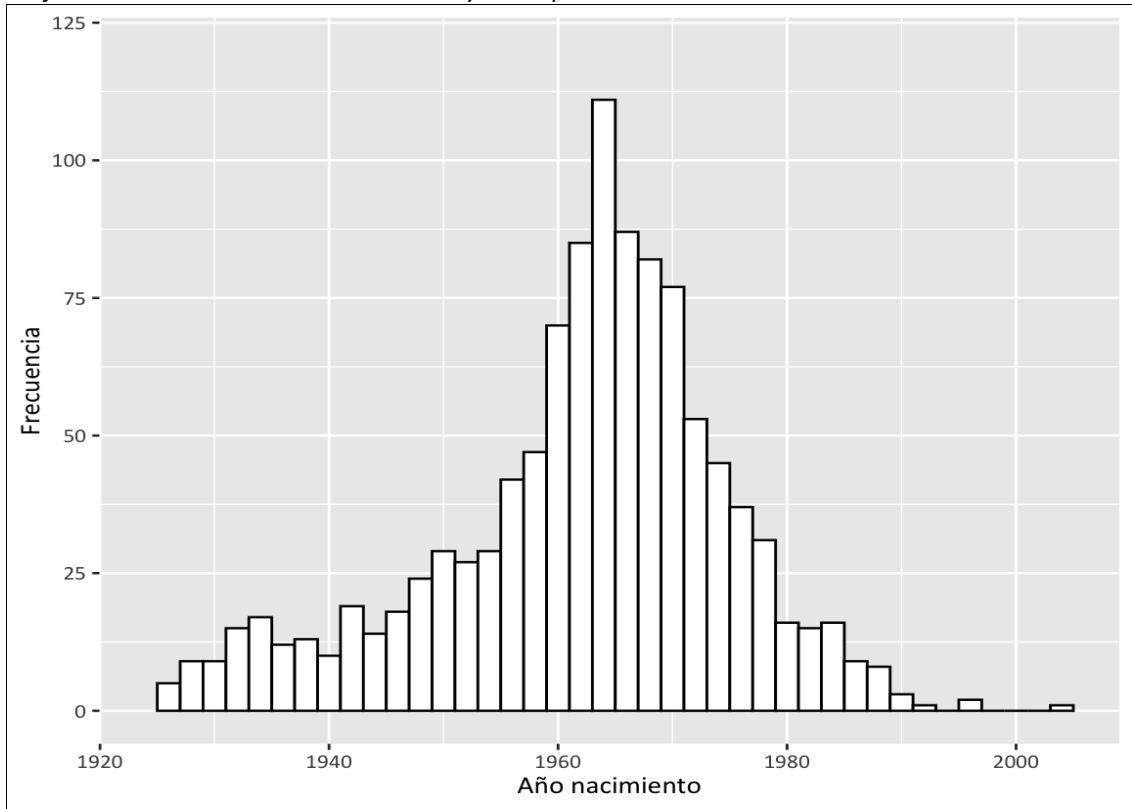


Gráfico 4. Nº de casos nacidos entre 1.926 y 2.004 por intervalo de 2 años, según nacionalidad

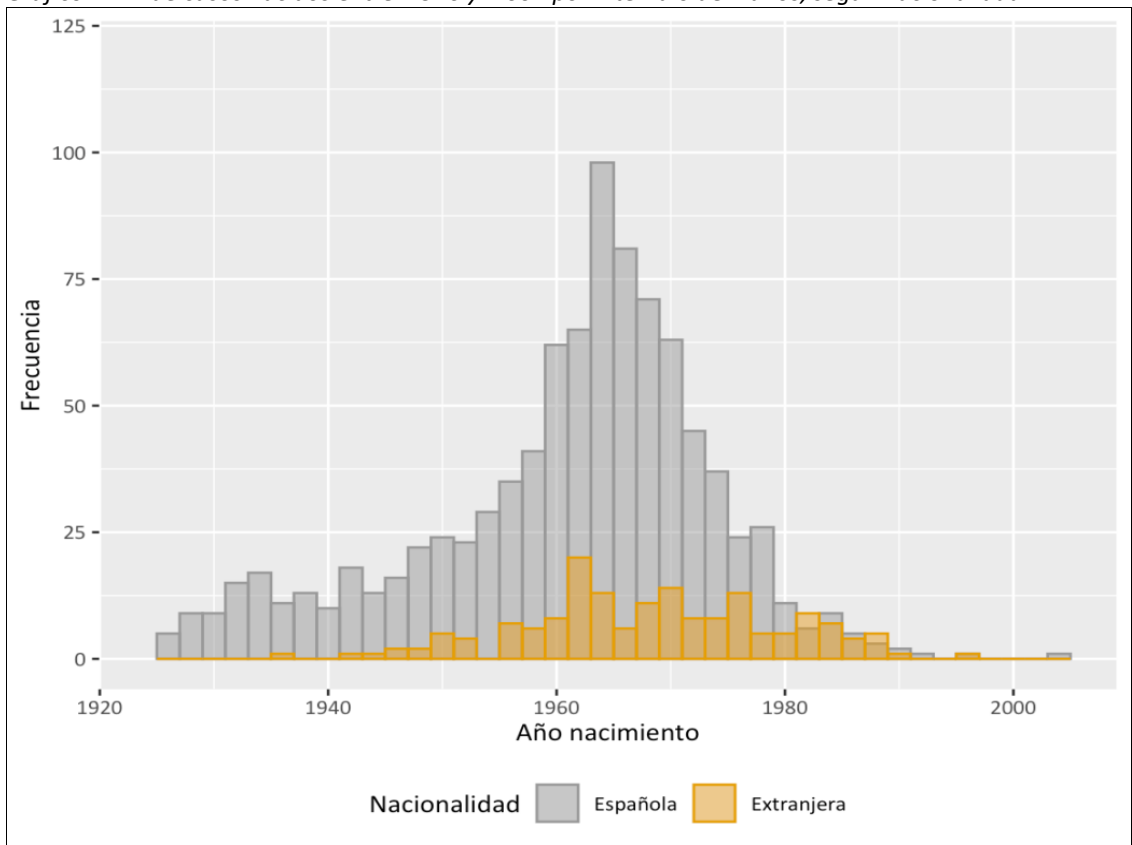
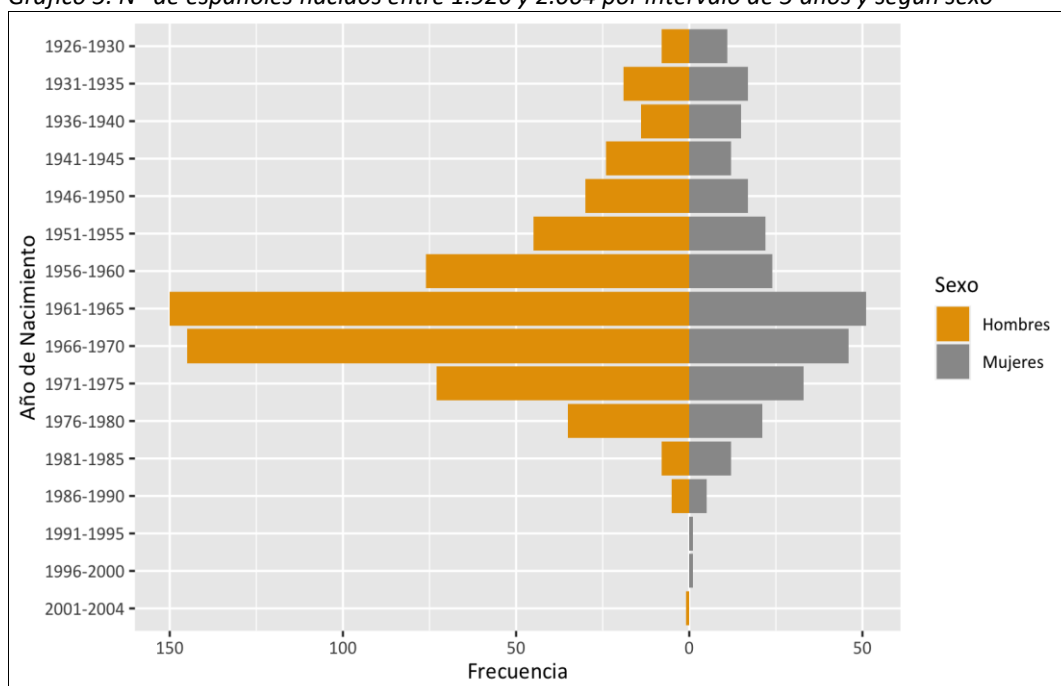


Gráfico 5. Nº de españoles nacidos entre 1.926 y 2.004 por intervalo de 5 años y según sexo



Respecto a la procedencia de las serologías; Atención Primaria se situó a la cabeza en el número de peticiones realizadas, con un total de 502 (45,97%) (Gráfico 6). Al desglosar el origen de éstas en las 22 áreas de salud que integran el sector sanitario, se comprobó que más de la mitad (55,18%) partían de alguno de los 7 centros de salud localizados en Zaragoza capital: Bombarda, Delicias Norte, Delicias Sur, Miralbueno-Garrapinillos, Oliver, Univérsitas y Valdefierro (Tabla 2).

Dentro del ámbito hospitalario, Digestivo, Medicina Interna, Infecciosas, Psiquiatría y Obstetricia fueron las 5 especialidades que mayor volumen (40,48%) de analíticas solicitaron; 195 (17,86%), 89 (8,15%), 65 (5,95%), 49 (4,49%) y 44 (4,03%), respectivamente. El resto de servicios tuvieron, de forma independiente, una contribución inferior al 2%. En 11 peticiones (1,01%) no fue posible identificar el origen por no estar cumplimentado este campo en el volante de la analítica (Gráfico 6).

Gráfico 6. Porcentaje de serologías Anti-VHC+ solicitadas por cada servicio

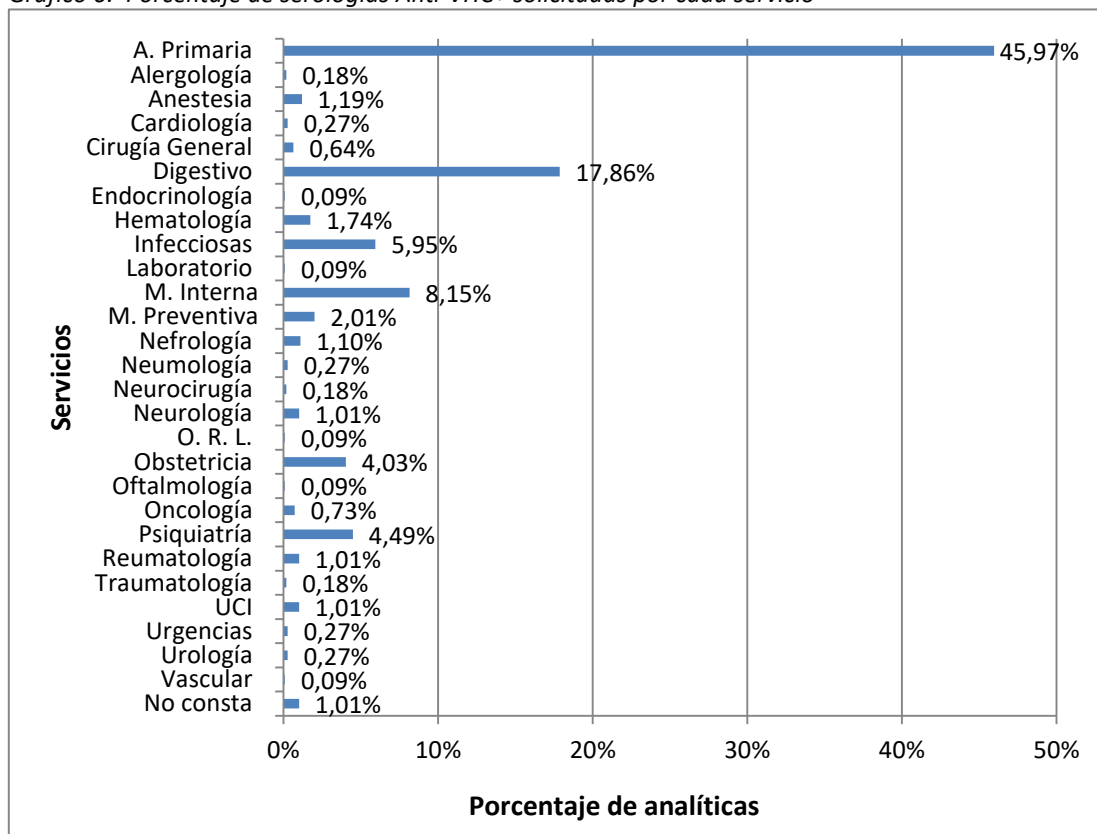


Tabla 2. Distribución por áreas de salud de las serologías Anti-VHC+ solicitadas desde A. Primaria

Área de Salud	N (%)
Alagón	22 (4,38%)
Bombarda	21 (4,18%)
Borja	5 (1,00%)
Cariñena	18 (3,59%)
Casetas	26 (5,18%)
Delicias Norte	52 (10,36%)
Delicias Sur	53 (10,56%)
Ejea de los Caballeros	16 (3,19%)
Épila	9 (1,79%)
Gallur	6 (1,20%)
Herrera de los Navarros	2 (0,40%)
La Almunia	14 (2,79%)
María de Huerva	27 (5,38%)
Miralbueno-Garrapinillos	41 (8,17%)
Oliver	36 (7,17%)
Sádaba	5 (1,00%)
Sos del Rey Católico	1 (0,20%)
Tarazona	41 (8,17%)
Tauste	7 (1,39%)
Univérsitas	44 (8,76%)
Utebo	27 (5,38%)
Valdefierro	29 (5,78%)

En 294 pacientes (26,92%) se produjo un diagnóstico subóptimo o incompleto, al no evaluarse el estatus virémico pese a la presencia de anticuerpos, mientras que en los 798 pacientes restantes (73,07%) la etapa diagnóstica se completó tras el resultado positivo de la serología (Tabla 3). La determinación del ARN viral demostró infección activa en 665 casos (83,33%), habiéndose alcanzado la curación en 283 (42,56%) de ellos. El análisis de la variabilidad genética, disponible en 468 pacientes, mostró una predominancia del genotipo 1 (67,95%), seguida del 3 (17,95%), 4 (10,68%) y 2 (3,42%).

Tabla 3. Caracterización viral

Variable	N (%)
ARN	
Negativo	133 (12,18%)
Positivo	382 (34,98%)
RVS	283 (25,92%)
No determinado	294 (26,92%)
Genotipo	
1	318 (67,95%)
1a / 1b	101 (21,58%) / 173 (36,67%)
2	16 (3,42%)
3	84 (17,95%)
3a / 3c	65 (13,89%) / 2 (0,43%)
4	50 (10,68%)

La coinfección por VIH estaba presente en 136 (18,55%) de los 733 pacientes en los que se investigó esta condición (Tabla 4). Al analizar la presencia de patología mental en la muestra se comprobó que en el 35,07% de los casos se había llegado a establecer algún tipo de diagnóstico psiquiátrico, siendo los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad los dos más comunes (44,91% y 35,77%, respectivamente), si bien el porcentaje de pacientes que en alguna ocasión habían requerido valoración por Psiquiatría fue algo inferior (24,63%) (Tabla 4). En casi una tercera parte (31,04%) de los pacientes se detectó historia de consumo de alguna de estas 4 sustancias: drogas por vía intravenosa (20,33% sobre el total de la muestra), alcohol (14,47%), benzodiacepinas (5,68%) y cocaína (3,21%) (Tabla 4). El policonsumo (dos o más tipos de sustancias) se dio con frecuencia entre la población a estudio; de los 158 pacientes con historia de consumo de alcohol, 10 eran consumidores de cocaína, 44 de drogas intravenosas y 7 personas eran usuarias de las tres sustancias. La combinación de

drogas por vía intravenosa y cocaína se detectó en 28 pacientes, y el 100% de los consumidores de benzodiazepinas lo eran también de alcohol.

Tabla 4. Características globales de la muestra

Variable	N (%)
VIH:	
Negativo	597 (54,67%)
Positivo	136 (12,45%)
No determinado	359 (32,88%)
Comorbilidad psiquiátrica:	
Valoración por Psiquiatría:	
Sí	269 (24,63%)
Diagnóstico psiquiátrico:	
Sí	383 (35,07%)
Tipo de trastorno psiquiátrico (CIE-11):	
Estado de ánimo	172 (44,91%)
Ansiedad o relacionado con el miedo	137 (35,77%)
Comportamiento disruptivo y disocial	16 (4,18%)
Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios	58 (15,14%)
Consumo de drogas:	
Historia de abuso o dependencia:	
Sí	340 (31,14%)
Sustancia:	
Alcohol	158 (46,47%)
Cocaína	35 (10,29%)
UDI	222 (65,29%)
Benzodiazepinas	62 (18,24%)

En el momento en el que comenzó el estudio, 201 (18,41%) del total de pacientes con serología positiva habían fallecido, con una mediana de 61 años [48,00 – 74,00]. En 68 casos (33,83%) el exitus estuvo relacionado con la enfermedad hepática, siendo más frecuente por descompensación (61,76%) que por carcinoma hepatocelular (36,76%). Dentro de las causas no relacionadas con la hepatopatía (66,17%); las neoplásicas, cardiovasculares e infecciosas fueron las que ocasionaron mayor número de muertes (29,32%, 27,82% y 21,05%, respectivamente). No se encontraron diferencias en la edad media del exitus entre los fallecidos por enfermedad hepática y los debidos a otras etiologías (mediana 59 años [48,00 - 68,50] vs 61 años [48,00 - 75,00]; p=0,316) (Tabla 5).

Tabla 5. Variables relacionadas con el exitus

Variable	
Exitus:	
Si	201 (18,41%)
Edad exitus	61,00 [48,00 - 74,00]
Relacionado con hepatopatía:	
Si	68 (33,83%)
Causa:	
CHC	25 (12,44%)
Descompensación hepática	42 (20,90%)
Cardiovascular	37 (18,41%)
Infeciosa	28 (13,93%)
Neoplásica	39 (19,40%)
Respiratoria	6 (2,99%)
Desconocida	24(11,94%)

5.1.2. Descripción y análisis en función de la existencia de derivación a Atención Especializada

Tras la detección de anticuerpos se produjo derivación a Atención Especializada en el 84,25% de los casos (el 77,83% fue remitido a Digestivo y el 22,17% a Infecciosas), mientras que en 175 pacientes (15,75%) no se detectó valoración por parte del especialista. Sin embargo, dentro de éstos últimos, se descartó la existencia infección activa en 27 de los 42 sujetos en lo que se investigó el ARN viral. Por lo que la ausencia de derivación únicamente se consideró para los 145 pacientes restantes (13,28%) en quienes sí que habría estado indicada dicha actuación: 130 sin confirmación virológica y 15 con infección activa (Figura 12).

La ausencia de remisión a Atención Especializada fue más notoria en las serologías realizadas durante los dos primeros años del periodo analizado; el 60,69% de los casos no derivados correspondían con serologías realizadas en 2.009 y 2.010. Al analizar las diferencias de derivación para cada año de analítica en comparación con el resto de años en conjunto, se comprobó una mayor tendencia de remisión al especialista con las serologías más recientemente realizadas, si bien solo los resultados de 2.009 y 2.012 alcanzaron la significación estadística: en 2.009; 82,00% vs 87,73% ($p=0,027$), en 2.010; 84,42% vs 87,07% ($p=0,315$), en 2.011; 80,28% vs 86,82% ($p=0,170$), en 2.012; 91,12% vs 84,94% ($p=0,017$) y, en 2.013; 90,45% vs 85.2% ($p=0,062$).

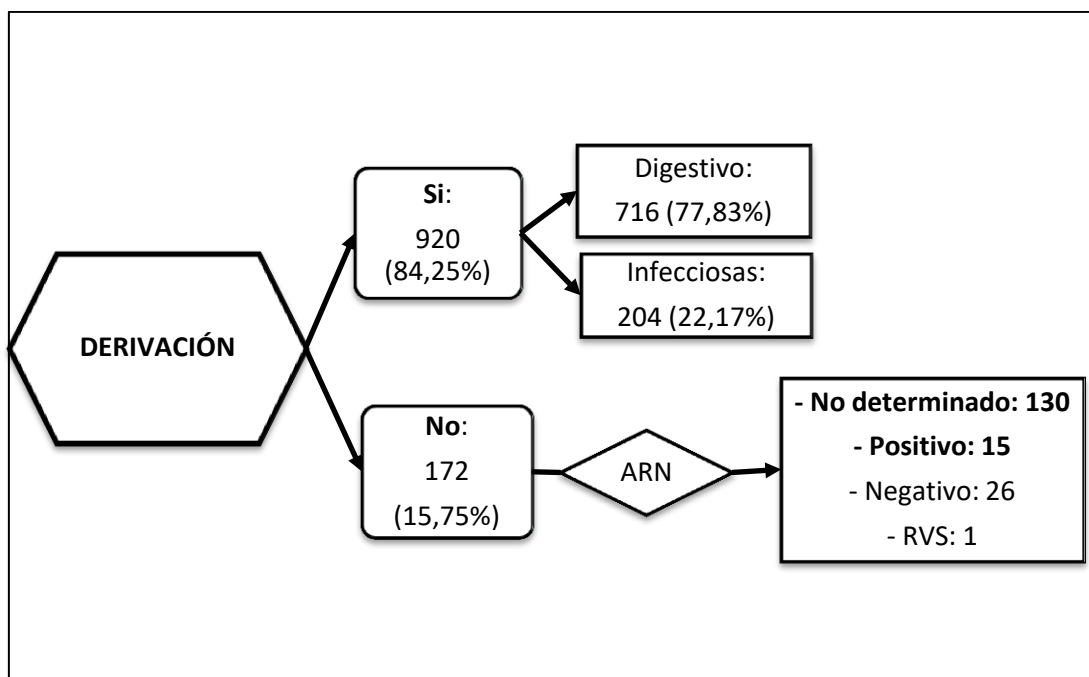


Figura 12. Flujo de pacientes tras el diagnóstico serológico.

En cuanto a las características demográficas, no se detectaron diferencias significativas en el porcentaje de derivación en función del sexo (mujeres 85,75% vs hombres 86,71%; $p= 0,734$) ni la nacionalidad (81,48% vs 82,84%; $p=0,064$), y la mediana de edad resultó similar entre aquellos derivados y no derivados al especialista (46 años [40,00 – 53,00] vs 47 años [39,00 – 59,00]; $p=0,216$) (Tabla 6).

Tabla. 6. Características basales en función de la existencia o no de derivación

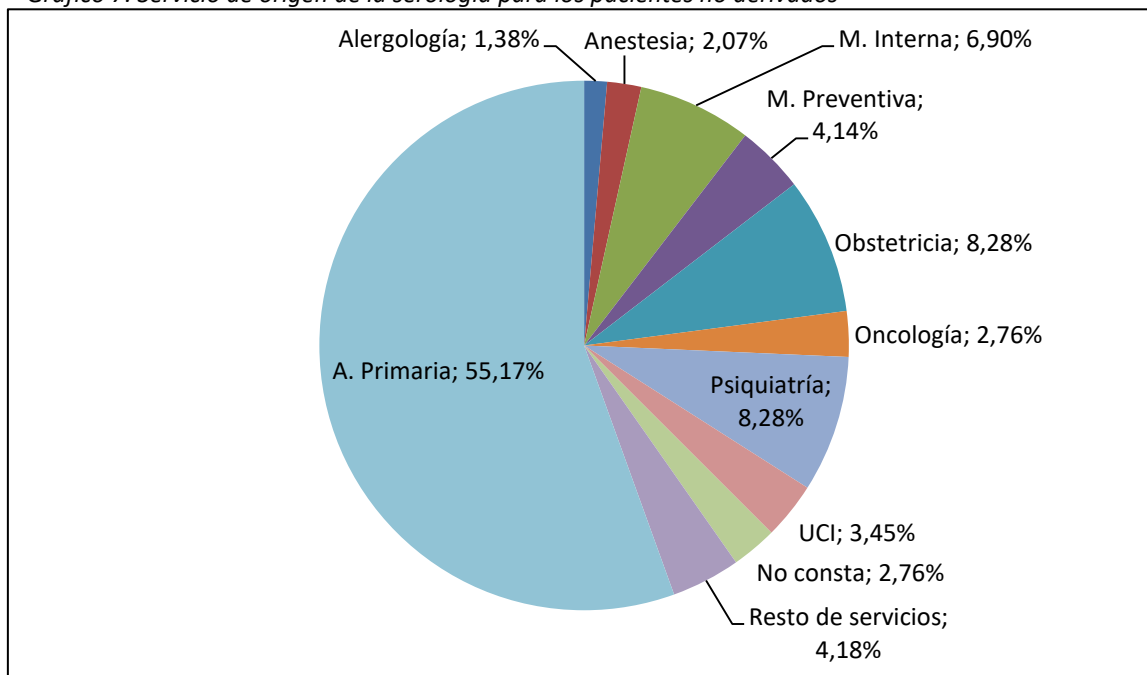
Variable	No N=145	Si N=920	P
Sexo:			0,734
Varón	93 (64,14%)	607 (65,98%)	
Mujer	52 (35,86%)	313 (34,02%)	
Nacionalidad:			0,064
Española	115 (79,31%)	788 (85,65%)	
Extranjera	30 (20,69%)	132 (14,35%)	
Edad	47,00 [39,00 - 59,00]	46,00 [40,00 - 53,50]	0,216

Cuando la solicitud de la analítica se realizó desde los servicios de Digestivo e Infecciosas, la totalidad de los pacientes (193 y 65, respectivamente) fueron vinculados a las consultas de ambas especialidades. De los 145 pacientes no derivados a Atención Especializada, el mayor volumen de serologías partieron de A. Primaria (55,17%), Obstetricia (8,28%), Psiquiatría (8,28%) y Medicina Interna (6,90%) (Gráfico 7). Al

comparar la ausencia de derivación entre un servicio concreto y el resto de especialidades se observaron diferencias para A. Primaria (16,16% vs 11,40%; $p=0,030$), Alergología (100% vs 13,45%; $p=0,018$), Obstetricia (30,00% vs 12,98%; $p=0,004$), Oncología (50,00% vs 13,34%; $p=0,015$), Psiquiatría (26,09% vs 13,05% ; $p=0,021$), UCI (45,45% vs 13,28%; $p=0,010$) así como en aquellos casos en los que no constaba el origen de la petición (50,00% vs 13,34%; $p=0,015$).

En el grupo de no derivados, 7 de los 15 pacientes con infección activa disponía de genotipado del virus, observando una distribución similar respecto a aquellos referidos al especialista, con predominio en ambos casos del genotipo 1 (57,14% y 68,11%) sobre los genotipos 2 (0% y 3,47%), 3 (14,29% y 18,00%) y 4 (28,57% y 10,41%).

Gráfico 7. Servicio de origen de la serología para los pacientes no derivados



Los sujetos VIH positivos se derivaron más que aquellos no coinfectados (97,06% vs 86,60%; $p=0,001$) (Tabla 7).

No se observaron diferencias en el porcentaje de derivación en función de la existencia o no de valoración por parte de Psiquiatría (87,45% vs 86,03%; $p=0,633$) o de diagnóstico psiquiátrico en la historia clínica del paciente (87,30% vs 85,88%; $p=0,580$). Sin embargo, dentro de los sujetos con patología mental (N=378), al

profundizar en cada una de las categorías de la variable CIE-11 se comprobó que el porcentaje de pacientes con trastorno de ansiedad que eran remitidos a Atención Especializada era significativamente superior (92,59%) al porcentaje de enfermos con un diagnóstico alternativo (84,36%; $p=0,032$). De forma inversa, cuando el diagnóstico fue un trastorno psicótico, los pacientes se derivaban menos que los sujetos con otro tipo de patología mental (71,43% vs 90,06%; $p<0,001$) (Tabla 7).

Los pacientes con historia de consumo de drogas se derivaron más que aquellos que no practicaban esta conducta (90,45% vs 84,52% $p=0,012$). Dentro de los sujetos consumidores de algún tipo de sustancia (N=303), el porcentaje de derivación fue significativamente inferior para los consumidores de alcohol que para los que abusaban de otro tipo de droga (85,81% vs 94,44% $p=0,013$), mientras que los usuarios de drogas intravenosas se derivaron más que los consumidores de otras sustancias (95,00% vs 81,74% $p<0,001$) (Tabla 7).

El 19,29% de los fallecidos no llegaron a ser vinculados con Atención Especializada. La mortalidad global fue mayor dentro del grupo de pacientes no remitidos al especialista (26,21%) que en aquellos derivados (17,28%; $p=0,014$), y la edad a la que se produjo el fallecimiento fue superior entre los primeros que entre los segundos (67,50 vs 58,00 años; $p=0,022$) pero, al examinar las causas del exitus se comprobó que el porcentaje de pacientes que murieron a consecuencia de la enfermedad hepática fue inferior en el grupo de no derivados que en el grupo de derivados (15,79% vs 38,99%; $p= 0,022$). Cuando el hepatocarcinoma supuso la causa de la muerte, en todos los casos (N=25) se había producido la derivación del paciente, sin embargo 6 personas fallecieron por descompensación de la hepatopatía sin haber llegado nunca a ser remitidas al especialista (Tabla 8).

Tabla 7. Características globales en función de la existencia o no de derivación

Variable	No N=145	Si N=920	P
VIH:			<0,001
Negativo	78 (53,79%)	504 (54,78%)	
Positivo	4 (2,76%)	132 (14,35%)	
No determinado	63 (43,45%)	284 (30,87%)	
Comorbilidad psiquiátrica:			
Valoración por Psiquiatría:			0,633
Sí	33 (22,76%)	230 (25,00%)	
Diagnóstico psiquiátrico:			0,580
Sí	48 (33,10%)	330 (35,87%)	
Tipo de trastorno psiquiátrico (CIE-11):			0,001
Estado de ánimo	22 (45,83%)	149 (45,15%)	1,000
Ansiedad o relacionado con el miedo	10 (20,83%)	125 (37,88%)	0,032
Comportamiento disruptivo y disocial	0 (0,00%)	16 (4,85%)	0,240
Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios	16 (33,33%)	40 (12,12%)	<0,001
Consumo de drogas:			
Historia de abuso o dependencia:			0,012
Sí	32 (22,07%)	303 (32,93%)	
Sustancia:			
Alcohol	22 (68,75%)	133 (43,89%)	0,013
Cocaína	5 (15,62%)	30 (9,90%)	0,356
UDI	11 (34,38%)	209 (68,98%)	<0,001
Benzodiazepinas	4 (12,50%)	56 (18,48%)	0,551

Tabla 8. Variables relacionadas con el exitus en función de la existencia o no de derivación

Variable	No N=145	Si N=920	P
Exitus:			0,014
Si	38 (26,21%)	159 (17,28%)	
Edad exitus	67,50 [56,00 - 78,00]	58,00 [47,00 - 72,00]	0,022
Relacionado con hepatopatía:			0,012
Si	6 (15,79%)	62 (38,99%)	
Causa:			
CHC	0 (0,00%)	25 (15,72%)	0,005
Descompensación hepática	6 (15,79%)	36 (22,64%)	0,480
Cardiovascular	8 (21,05%)	28 (17,61%)	0,795
Infecciosa	6 (15,79%)	21 (13,21%)	0,878
Neoplásica	11 (28,95%)	27 (16,98%)	0,147
Respiratoria	2 (5,26%)	4 (2,52%)	0,327
Desconocida	5 (13,16%)	18 (11,32%)	0,780

5.1.3. Descripción y análisis en función de la existencia de pérdida de seguimiento

Tras la vinculación de los pacientes seropositivos a Atención Especializada, se identificó una interrupción del seguimiento en el 23,70% de ellos. Este segundo grupo objeto de estudio (pérdida de seguimiento) lo constituyeron un total de 218 sujetos; 167 procedentes de consultas de Digestivo y 51 de Infecciosas, sin detectar diferencias significativas en el porcentaje de pérdida entre ambas especialidades (23,32% vs 25,00% respectivamente; $p=0,687$) (Figura 13).

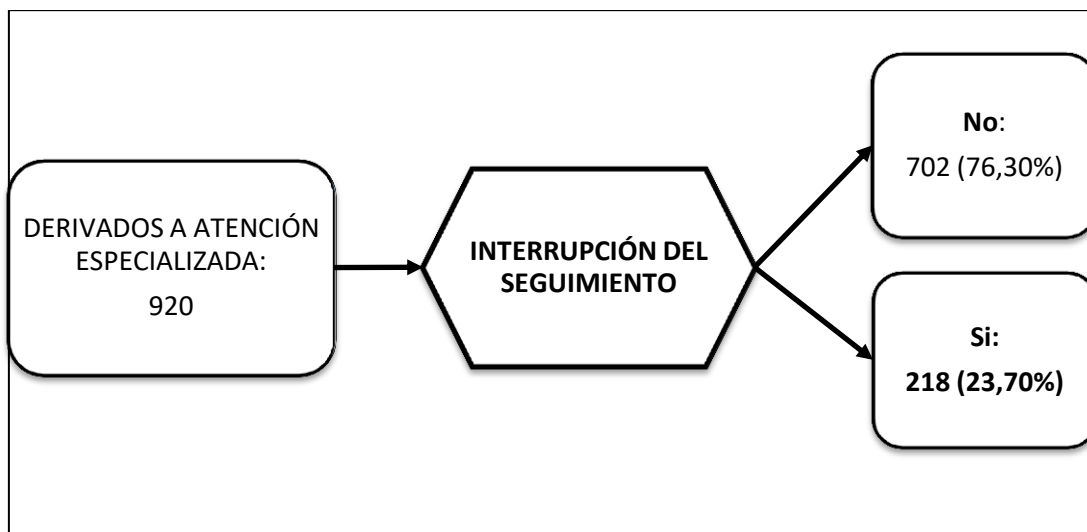


Figura 13. Flujo de pacientes tras la derivación al especialista

Esta interrupción se dio con mayor frecuencia entre los extranjeros que entre los españoles (40,15% vs 20,94%; $p < 0,001$). Los pacientes que perdieron el seguimiento eran más jóvenes que aquellos que lo continuaron (mediana de edad 44 años [36,00 – 50,00] vs 47 años [40,00 -55,00]; $p = 0,003$). No se encontraron diferencias en función del sexo (Tabla 9).

Tabla 9. Características basales en función de la existencia o no de pérdida de seguimiento

Variable	No N=702	Si N=218	P
Sexo:			0,156
Varón	454 (64,67%)	153 (70,18%)	
Mujer	248 (35,33%)	65 (29,82%)	
Nacionalidad:			<0,001
Española	623 (88,75%)	165 (75,69%)	
Extranjera	79 (11,25%)	53 (24,31%)	
Edad	47,00 [40,00 - 55,00]	44,00 [36,00 - 50,00]	0,003

El 45,41% de los pacientes que se perdieron durante el seguimiento no disponía de determinación del ARN viral, es decir; la interrupción se produjo antes de que llegase a realizarse el diagnóstico virológico. En el 54,59% restante existía evidencia de infección activa. La distribución de genotipos no difirió entre aquellos que continuaron el seguimiento y los que no, con un predominio en ambos casos del genotipo 1 (68,44% vs 66,67%), seguido del 3 (17,51% vs 20,24%), 4 (10,34% vs 10,71%) y 2 (3,1% vs 2,38%).

El 9,17% de los sujetos Anti-VHC+ con pérdida de seguimiento presentaban coinfección por el VIH (Tabla 10). Al eliminar la categoría “no determinado” y analizar exclusivamente los 636 sujetos con investigación del VIH, se comprobó que el porcentaje de interrupción fue significativamente superior en monoinfectados (VIH negativo) que en coinfectados (25,60% vs 15,15%; $p=0,016$).

Los pacientes con antecedente de evaluación por Psiquiatría perdieron el seguimiento con mayor frecuencia que aquellos no valorados por dicha especialidad (29,57% vs 21,74%; $p=0,020$), pero no se observaron diferencias en el porcentaje de pérdida en función de la existencia o no de diagnóstico psiquiátrico ni tampoco entre los distintos tipos de trastornos mentales recogidos en la clasificación CIE-11 (Tabla 10).

El cese del seguimiento no se vio influenciado por la historia de abuso de drogas ni por el tipo de sustancia consumida (Tabla 10).

No se detectaron diferencias en el porcentaje de mortalidad entre aquellos que mantuvieron el seguimiento y los que lo discontinuaron (17,66% vs 16,06%; $p=0,655$). La edad a la que tuvo lugar el exitus tampoco difirió entre ambos grupos (mediana 58 años [47,00 – 70,00] vs 56 años [50,00 - 79,00]; $p=0,167$). Se produjeron más muertes relacionadas con la enfermedad hepática en el grupo de pacientes que continuaron el seguimiento que en el grupo de enfermos perdidos (43,55% vs 22,86%; $p=0,043$) (Tabla 11). Dentro de este último grupo; 6 (17,14%) murieron por descompensación hepática y 2 (5,71%) por hepatocarcinoma. En los casos en los que el fallecimiento no estuvo relacionado con la hepatopatía, solo se encontraron diferencias entre los dos grupos cuando la causa del exitus fue respiratoria; con un mayor porcentaje de muertes para

los pacientes con cese del seguimiento (8,57%) que para aquellos sin interrupción del mismo (0,81%; p=0,034).

Tabla 10. Características globales de la muestra en función de la existencia o no de pérdida de seguimiento

Variable	No N=702	Si N=218	P
VIH:			0,041
Negativo	375 (53,42%)	129 (59,17%)	
Positivo	112 (15,95%)	20 (9,17%)	
No determinado	215 (30,63%)	69 (31,65%)	
Comorbilidad psiquiátrica:			
Valoración por Psiquiatría:			0,020
Sí	162 (23,08%)	68 (31,19%)	
Diagnóstico psiquiátrico:			0,961
Sí	251 (35,75%)	79 (36,24%)	
Tipo de trastorno psiquiátrico (CIE-11):			0,179
Estado de ánimo	111 (44,22%)	38 (48,10%)	0,635
Ansiedad o relacionado con el miedo	100 (39,84%)	25 (31,65%)	0,239
Comportamiento disruptivo y disocial	14 (5,58%)	2 (2,53%)	0,375
Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios	26 (10,36%)	14 (17,72%)	0,121
Consumo de drogas:			
Historia de abuso o dependencia:			0,077
Sí	220 (31,34%)	83 (38,07%)	
Sustancia:			
Alcohol	96 (43,64%)	37 (44,58%)	0,986
Cocaína	24 (10,91%)	6 (7,23%)	0,459
UDI	152 (69,09%)	57 (68,67%)	1,000
Benzodiazepinas	40 (18,18%)	16 (19,28%)	0,958

Tabla 11. Variables relacionadas con el exitus en función de la existencia o no de pérdida de seguimiento

Variable	No N=702	Si N=218	P
Exitus:			0,655
Si	124 (17,66%)	35 (16,06%)	
Edad exitus	58,00 [47,00 - 70,00]	56,00 [50,00 - 79,00]	0,167
Relacionado con hepatopatía:			0,043
Si	54 (43,55%)	8 (22,86%)	

5.1.4. Estudio de los dos grupos principales: pacientes no derivados y pacientes con pérdida de seguimiento

Al comparar el grupo de pacientes sin remisión al especialista (N=145) con el grupo de enfermos que, habiendo sido inicialmente derivados, perdieron posteriormente el seguimiento (N=218), se comprobó que los primeros tenían una edad superior a los segundos (mediana 47 años [39,00 – 59,00] vs 44 años [36,00 – 50,00]; p=0,017). No se observaron diferencias significativas en el resto de características demográficas estudiadas; encontrando en ambos colectivos un perfil similar basado en el predominio de varones sobre mujeres y de la nacionalidad española sobre la extranjera (Tabla 12).

Tabla 12. Características basales de los dos grupos principales a estudio: pacientes no derivados y con pérdida de seguimiento

Variable	No Derivados N=145	Perdida de Seguimiento N=218	P
Sexo:			0,275
Mujer	52 (35,86%)	65 (29,82%)	
Varón	93 (64,14%)	153 (70,18%)	
Nacionalidad:			0,498
Española	115 (79,31%)	165 (75,69%)	
Extranjera	30 (20,69%)	53 (24,31%)	
Edad	47,00 [39,00-59,00]	44,00 [36,00-50,00]	0,017

Respecto al VIH, aunque en ambos grupos fueron mayoritarios los pacientes no infectados por este virus, destacó un porcentaje superior de coinfectados entre aquellos que perdieron el seguimiento frente a los que no fueron derivados (9,17% vs 2,76%; p=0,010) (Tabla 13).

La prevalencia de comorbilidad psiquiátrica no difirió de forma significativa entre los dos grupos (Tabla 13).

El consumo de drogas resultó ser una conducta más frecuente entre las personas que discontinuaron el seguimiento que entre aquellas que no llegaron a ser derivadas (38,07% vs 22,07%; p=0,002). Se detectaron diferencias en el tipo de droga de abuso, identificando un perfil de consumo distinto para cada uno de los grupos; mientras que los sujetos no remitidos al especialista se caracterizaron por presentar con mayor

frecuencia abuso de alcohol (68,75%) que ausencia de consumo de dicha sustancia (31,25%; $p=0,034$), entre los individuos cuyo seguimiento se vio interrumpido fue significativamente mayor el porcentaje de usuarios de drogas por vía parenteral que el porcentaje de personas sin esta adicción (68,67% vs 31,33%; $p=0,002$) (Tabla 13).

La mortalidad resultó significativamente superior entre los no derivados (26,21%) que en los perdidos durante el seguimiento (26,06%; $p=0,026$), aunque este incremento en el porcentaje de muertes se produjo a expensas de causas no relacionadas con la hepatopatía (Tabla 14).

Tabla 13. Características globales de los dos grupos principales a estudio: pacientes no derivados y con pérdida de seguimiento

Variable	No Derivados N=145	Perdida de Seguimiento N=218	P
VIH:			0,010
Negativo	78 (53,79%)	129 (59,17%)	
Positivo	4 (2,76%)	20 (9,17%)	
No determinado	63 (43,45%)	69 (31,65%)	
Comorbilidad psiquiátrica:			
Valoración por Psiquiatría:			0,102
Sí	33 (22,76%)	68 (31,19%)	
Diagnóstico psiquiátrico:			0,616
Sí	48 (33,10%)	79 (36,24%)	
Tipo de trastorno psiquiátrico (CIE-11):			0,134
Estado de ánimo	22 (45,83%)	38 (48,10%)	0,948
Ansiedad o relacionado con el miedo	10 (20,83%)	25 (31,65%)	0,264
Comportamiento disruptivo y disocial	0 (0,00%)	2 (2,53%)	0,526
Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios	16 (33,33%)	14 (17,72%)	0,073
Consumo de drogas:			
Historia de abuso o dependencia:			0,002
Sí	32 (22,07%)	83 (38,07%)	
Sustancia:			
Alcohol	22 (68,75%)	37 (44,58%)	0,034
Cocaína	5 (15,62%)	6 (7,23%)	0,177
UDI	11 (34,38%)	57 (68,67%)	0,002
Benzodiazepinas	4 (12,50%)	16 (19,28%)	0,559

Tabla 14. Variables relacionadas con el exitus para los dos grupos principales a estudio: pacientes no derivados y con pérdida de seguimiento

Variable	No Derivados N=145	Perdida de Seguimiento N=218	P
Exitus:			0,026
Si	38 (26,21%)	35 (16,06%)	
Edad exitus	67,50 [56,00 - 78,00]	56,00 [50,00 - 79,00]	0,436
Relacionado con hepatopatía:			0,639
Si	6 (15,79%)	8 (22,86%)	

5.1.5. Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante ajustado por sexo y edad, incluyendo las variables clínicas, analíticas y demográficas basales que en el análisis univariante mostraron un efecto significativo con la ausencia de derivación y la pérdida de seguimiento.

Las variables que se asociaron de forma independiente con la ausencia de derivación a Atención Especializada fueron la nacionalidad extranjera (OR 3,68; IC 95%: 1,14-11,11; p=0,023,) y el antecedente de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios según la clasificación CIE-11 (OR 5,52; IC 95%: 2,47-12,44; p<0,001) (Tabla 15).

Tabla 15. Comparación y análisis de características entre pacientes derivados y no derivados.

Variable	Análisis univariante (P)	Análisis multivariante (P)	OR	IC 95%
Sexo (M/V)	0,664	0,525	1,28	0,61-2,76
Nacionalidad (Española/Extranjera)	0,050	0,023	3,68	1,14-11,11
Edad (media)	0,057	0,098	1,02	1,00-1,05
Servicio A. Primaria	0,025	0,247	1,51	0,76-1,32
VIH positivo	0,002	0,982	0,00	0,00-82021,26
Trastorno psicótico (CIE-11)	0,008	<0,001	5,52	2,47-12,44
Consumo de drogas	0,009	0,865	0,94	0,44-1,96

Modelo univariante y multivariante basado en el análisis de regresión logística binaria. Se incluyen aquellas variables independientes que en el análisis univariante mostraron significación estadística (negrita). La fuerza de asociación entre estas y la variable resultado (derivación al especialista: Si/No) se miden en términos de Odds Ratio (OR).

Los factores predictivos de interrupción del seguimiento una vez establecida la conexión con el especialista fueron el sexo masculino (OR 1,41; IC 95%: 1,01-2,00; p=0,049), la nacionalidad extranjera (OR 2,80; IC 95%: 1,83-4,29; p<0,001), la

valoración previa por Psiquiatría (OR 1,85; IC 95%: 1,29-2,65; p=0,001) y la existencia de coinfección por VIH (OR 0,55; IC 95%: 0,32-0,92; p=0,028) (Tabla 16).

Tabla 16. Comparación y análisis de características entre pacientes sin pérdida de seguimiento y con pérdida de seguimiento.

Variable	Análisis univariante (P)	Análisis multivariante (P)	OR	IC 95%
Sexo (M/V)	0,134	0,049	1,41	1,01-2,00
Nacionalidad (Española/Extranjera)	<0,001	<0,001	2,80	1,83-4,29
Edad (media)	0,027	0,198	0,99	0,98-1,00
VIH positivo	0,013	0,028	0,55	0,32-0,92
Valoración por Psiquiatría	0,016	0,001	1,85	1,29-2,65

Modelo univariante y multivariante basado en el análisis de regresión logística binaria. Se incluyen aquellas variables independientes que en el análisis univariante mostraron significación estadística (negrita). La fuerza de asociación entre estas y la variable resultado (pérdida de seguimiento: No/Sí) se miden en términos de Odds Ratio (OR).

Al considerar los dos grupos principales a estudio (no derivados y pérdida de seguimiento) como categorías de la variable respuesta, las variables independientes que mostraron un efecto significativo en el análisis univariante fueron la edad (p=0,015), el consumo de drogas (p=0,001) y, dentro de esta última; el uso de drogas por vía intravenosa (p=0,001) y el consumo de alcohol (p=0,022). En el modelo multivariante ajustado por sexo y edad se comprobó que, al incluir el consumo de drogas desglosado en los dos tipos de sustancias con significación estadística en el análisis univariante (drogas inyectables y alcohol), la edad se posicionó como un predictor independiente de discontinuación del seguimiento (OR 0,92; IC 95%: 0,87-0,97; p=0,004); observando que al aumentar la edad, disminuía la probabilidad de interrupción en un 8% (Tabla 17).

Tabla 17. Comparación y análisis de las características entre no derivados y pérdida de seguimiento.

Variable	Análisis univariante (P)	Análisis multivariante (P)	OR	IC 95%
Sexo (M/V)	0,228	0,436	0,58	0,12-2,07
Edad (media)	0,015	0,004	0,92	0,87-0,97
UDI	0,001	0,122	3,24	0,79-16,92
Consumo alcohol	0,022	0,580	1,53	0,37-8,19

Modelo univariante y multivariante basado en el análisis de regresión logística binaria. Se incluyen aquellas variables independientes que en el análisis univariante mostraron significación estadística (negrita). La fuerza de asociación entre estas y la variable resultado (ausencia de derivación/ pérdida de seguimiento) se miden en términos de Odds Ratio (OR).

5.2. Evaluación del programa

5.2.1. Intervención

Fueron un total de 363 los pacientes identificados como “perdidos” en la primera fase del estudio. La intervención (envío de carta) contemplada en la metodología de la segunda fase no pudo llevarse a cabo en 144 casos (39,67%), de los cuales 57 (39,58%) pertenecían al grupo de no derivados y 87 (60,42%) al grupo con interrupción del seguimiento. Los motivos que impidieron la localización de los sujetos fueron similares en ambos grupos, encontrando dos causas principales; la defunción del paciente o la ausencia de una dirección física a la que dirigir la correspondencia (dentro de esta última categoría se englobó el desplazamiento a otra comunidad autónoma, internamiento en centro penitenciario o los problemas relacionados con la prestación sanitaria por caducidad o baja de la tarjeta sanitaria) (Figura 14).

Al analizar las características demográficas de estos pacientes ilocalizables (N=144), destacó una mediana de edad de 48 años [38,00-60,00]. En su mayoría se trataba de varones (76,39%) y existía un predominio de la nacionalidad española (77,78%), aunque se observó un mayor porcentaje de extranjeros (22,22%) en comparación con la composición de la muestra inicial de pacientes anti-VHC+ (15,38%). El 61,81% no disponía de determinación del ARN viral (diagnóstico incompleto), mientras que en el 38,19% restante existía evidencia de viremia.

De los 219 sujetos perdidos restantes potenciales al envío de carta, en 152 (69,41%) existía constancia en su historia clínica de un episodio clínico relativo a la infección por VHC, siendo este hecho más frecuente en sujetos virémicos que en aquellos sin confirmación virológica (79,75% vs 63,57%; $p=0,019$). Este registro de información no difirió entre pacientes cuyas serologías hubiesen sido solicitadas por A. Primaria o por otros servicios (72,79% vs 62,50%; $p=0,163$), así como tampoco se observaron diferencias en base a las variables demográficas (sexo, nacionalidad y edad).

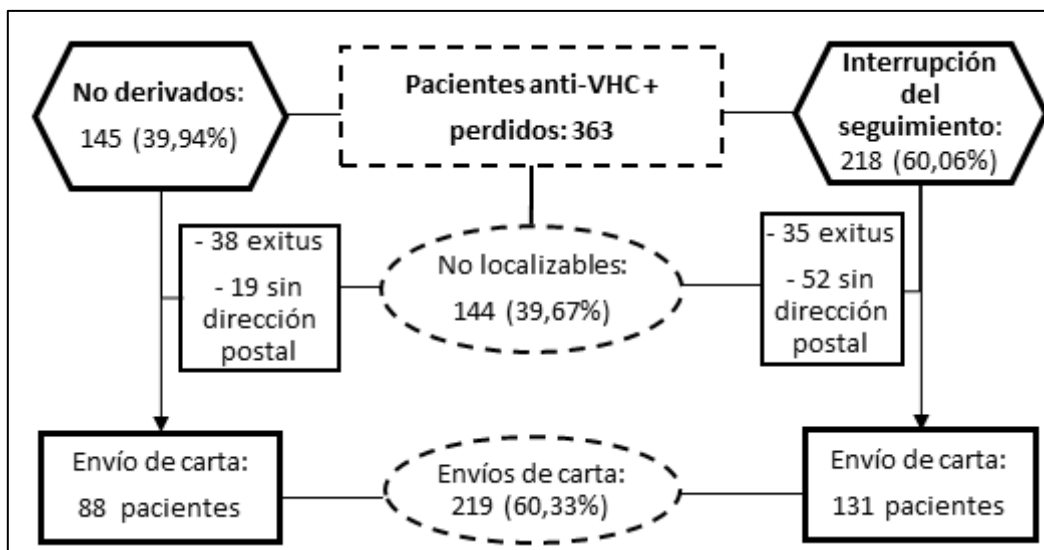


Figura 14. Representación del circuito de recuperación de los pacientes con anti-VHC identificados como casos perdidos.

La intervención (envío de carta) pudo realizarse sobre 219 (60,33%) de los pacientes perdidos (Figura 14). En una primera ronda de cartas todos ellos fueron incluidos como remitentes; 88 (40,18%) pertenecientes al grupo de no derivados y 131 (59,82%) integrantes del grupo con interrupción del seguimiento, siendo el porcentaje de respuesta similar en ambos casos (42,05% vs 41,98%; $p=0,937$) (Figura 15). Un segundo envío fue dirigido exclusivamente a aquellos sujetos no respondedores a la intervención anterior, a los que se añadió una de las 5 devoluciones de correspondencia registradas en el grupo de no derivados por existir una dirección postal alternativa (Figura 15). En esta ocasión se observó un porcentaje de respuesta significativamente superior en el grupo de no derivados respecto al grupo con pérdida de seguimiento (23,40% vs 2,99%; $p<0,001$) (Figura 15). Al considerar las dos rondas de envío en conjunto, y tras excluir las 23 devoluciones, se obtuvo un porcentaje de respuesta global del 53,57%, siendo mayor esta cifra en los pacientes no remitidos al especialista que en los que habían discontinuado el seguimiento (64,00% vs 47,11%; $p=0,031$) (Tabla 18).

Entre los que respondieron ($N=105$), el tiempo transcurrido desde el envío de carta fue de 8 días [6,00-22,00], sin observar diferencias en función del grupo de pertenencia ($p=0,548$), sexo ($p=0,100$) ni nacionalidad ($p=0,164$). En cuanto al canal de comunicación escogido para la respuesta, la vía telefónica fue la más utilizada por

ambos grupos (85,71%). Por iniciativa propia individual, surgió el contacto de forma presencial (no ofrecida ni contemplada como posible vía de comunicación en la carta remitida a los pacientes), que se dio con mayor frecuencia en los no derivados que en los que habían presentado pérdida de seguimiento (14,58% vs 1,75%; $p=0,0031$) (Tabla 20). Estas diferencias en la vía de comunicación utilizada para la respuesta no se dieron entre hombres y mujeres ($p=0,318$), ni tampoco entre españoles y extranjeros ($p=0,291$).

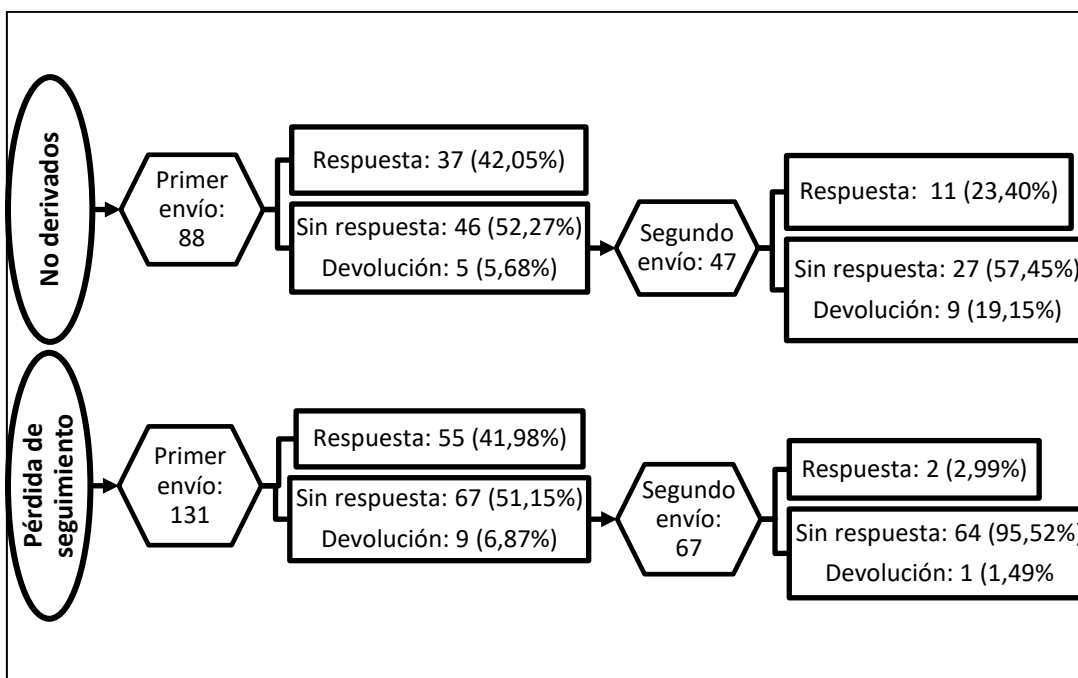


Figura 15. Diagrama de flujo que representa el proceso de intervención llevado a cabo en la segunda fase del estudio, así como los resultados (respuesta) a los dos envíos de carta realizados.

Tabla 18. Características de la respuesta al envío de carta

Variable	Total pacientes perdidos	No derivados	Interrupción seguimiento	P
Respuesta:				0,031
Sí	105 (53,57%)	48 (64,00%)	57 (47,11%)	
Tiempo respuesta (días)	8,00 [6,00- 22,00]	8,00 [5,25- 30,25]	9,00 [6,00- 17,00]	0,548
Vía contacto:				0,031
Teléfono	90 (85,71%)	37 (77,08%)	53 (92,98%)	
Email	7 (6,67%)	4 (8,33%)	3 (5,26%)	
Presencial	8 (7,62%)	7 (14,58%)	1 (1,75%)	

El perfil de los 23 pacientes con devolución de la correspondencia (56,52% no derivados y 43,48% con pérdida de seguimiento) se caracterizó por una edad de 39

años [34,00-47,50], predominio del sexo femenino (60,87%) y un elevado porcentaje de nacionalidad extranjera (43,48%). El 82,61% no disponían de determinación previa del ARN viral y en 4 individuos (17,39%) existía confirmación previa de infección activa.

De los 91 casos en los que no se obtuvo contestación tras el envío de carta (no respondedores), 27 (29,67%) correspondían con sujetos no remitidos al especialista y los 64 restantes (70,33%) con enfermos que habían interrumpido el seguimiento. Al comparar las variables demográficas de los pacientes respondedores y no respondedores, solo se encontraron diferencias en la edad (mediana 46,00 años [41,00-53,00] vs 44,00 años [35,00-48,00], respectivamente) (Tabla 19). No se detectaron diferencias entre aquellos que contestaron y los que no lo hicieron en base a la existencia de valoración por Psiquiatría (29,52% vs 37,36%; $p=0,312$), comorbilidad psiquiátrica (41,90% vs 42,86%; $p=1,000$) ni tampoco en función del consumo de drogas (29,52% vs 39,56%; $p= 0,185$). En 52 casos (57,14%) no se había completado el proceso diagnóstico (ARN viral no determinado), mientras que en los 39 pacientes no respondedores restantes (42,86%) la carga viral era positiva.

Tabla 19. Características basales de los pacientes en función de la existencia o no respuesta al envío de carta.

Variable	Con respuesta N=105	Sin respuesta N=91	P
Sexo:			0,872
Mujer	38 (55,07%)	31 (44,93%)	
Varón	67 (52,76%)	60 (47,24%)	
Nacionalidad:			0,386
Española	86 (55,48%)	69 (44,52%)	
Extranjera	19 (46,34%)	22 (53,66%)	
Edad	46,00 [41,00-53,00]	44,00 [35,00-48,00]	0,014

Al investigar a los 91 pacientes no respondedores al envío de carta, se comprobó que 25 de ellos habían sido recientemente vinculados a Digestivo siguiendo el procedimiento convencional de derivación a Atención Especializada. Esta acción, independiente de la intervención llevada a cabo por nosotros, partió desde A. Primaria (N=20), Urgencias (N=3) o centros penitenciarios (N=2), y se produjo de forma paralela y simultánea al envío de cartas, persiguiendo el mismo objetivo; rescatar pacientes perdidos anti-VHC+ y reintroducirlos en el sistema para iniciar o retomar la asistencia médica. En 13 (52,00%) de estas 25 personas se conocía la presencia de infección

activa (9 procedentes de Atención Primaria, 3 de Urgencias y 1 de centros penitenciarios), mientras que en las otras 12 no se había completado el diagnóstico virológico.

Existiendo conocimiento de infección activa en 26 sujetos restantes de los no respondedores a la carta, se ideó, dentro de nuestro estudio, una intervención adicional basada en el contacto directo telefónico que obtuvo respuesta en 6 casos (23,08%). De esta forma fueron 31 los pacientes no respondedores a carta con los que finalmente pudo llegar a contactarse entre ambas acciones (una externa, mediante el procedimiento de derivación convencional; y otra interna al estudio, a través de llamada telefónica) que, sumados a los sujetos que habían respondido al envío de carta (N=105), hicieron un total de 136 pacientes reintroducidos; 53 (38,97%) pertenecientes al grupo de no derivados y 83 (61,03%) al grupo con pérdida de seguimiento.

De las 111 personas que respondieron a alguno de los dos tipos de intervención realizada dentro de nuestro estudio (105 al envío de carta y 6 a la llamada telefónica), se obtuvo una aceptación inicial por parte de los pacientes del 95,50% a nivel global (N=106), sin variaciones significativas en la cifra de aceptación alcanzada en función del grupo de pertenencia de los pacientes (aceptación en el grupo de no derivados 93,88% vs grupo con interrupción del seguimiento 96,77%; $p=0,653$) ni del tipo de intervención que desencadenó la respuesta (aceptación por carta 96,19% vs llamada telefónica 83,33%; $p=0,247$).

5.2.2. Reintroducción de pacientes en el circuito asistencial

A continuación se presentan los resultados de las variables analíticas y clínicas disponibles para los 136 pacientes reintroducidos en el circuito asistencial, incluyendo así a los sujetos respondedores a carta (N=105), respondedores a la llamada telefónica (N=6) y también a aquellos reintroducidos mediante el procedimiento convencional de derivación a Atención Especializada desde Urgencias, Atención Primaria y Centros

Penitenciarios (N=25) por formar parte todos ellos de nuestra muestra inicial de pacientes con Anti-VHC perdidos en el sistema.

Fueron 128 (84,12%) los sujetos que llegaron a realizarse la analítica con determinación del ARN viral, destacando un mayor porcentaje de infección activa en el grupo con interrupción previa del seguimiento respecto al grupo de no derivados, (75,95% vs 48,98%; p=0,007). Estos resultados se muestran en la Tabla 20 junto con el resto de variables analíticas. Entre el total de casos con infección activa (N=84), la carga viral se situó en $1,71 \times 10^6$ UI/ml [$3,49 \times 10^5$ – $5,03 \times 10^6$] y el genotipado del virus, realizado en el 98,81% de los casos (N=83), mostró una mayor prevalencia del genotipo 1 (79,27%), seguida del 3 (10,98%), 4 (7,32%) y 2 (2,44%). La presencia de VIH y VHB se investigó en 99 y 87 pacientes respectivamente, arrojando una proporción de positivos del 4,04% y 1,15% que, en ambas ocasiones, se dio dentro del grupo con pérdida de seguimiento como coinfección (ARN VHC positivo). A partir de las 3 últimas variables analíticas reflejadas en la Tabla 20, se calcularon en 75 pacientes los índices séricos no invasivos APRI y FIB4 (para este último se incluyó la edad del paciente en el momento de su reincorporación al circuito asistencial). Ninguno de ambos scores indirectos, con una mediana de 0,68 [0,37;1,81] para APRI y 1,64 [1,13;4,02] en el caso de FIB4, presentaron diferencias significativas entre el grupo de no derivados (N=24) y con pérdida de seguimiento (N=51): APRI 0,47 [0,36;2,17] vs 0,82 [0,39;1,60]; p=0,650, y FIB4 1,76 [1,18;6,25] vs 1,64 [1,06;3,80]; p=0,75.

Las variables clínicas se representan en la Tabla 21. Como método directo no invasivo para la estadificación de la enfermedad hepática, se realizó elastografía de transición (FibroScan®) en 65 (77,38%) de los pacientes con infección activa, obteniendo una mediana de fibrosis de 8,00 kPa [5,90-14,30], resultado que no difirió entre sujetos no remitidos al especialista y aquellos con pérdida de seguimiento (6,80 [5,30-15,40] vs 8,75 [6,40-13,50]; p=0,309). Tanto a nivel global como en ambos grupos, el estadio F0-F1 fue el más frecuente, seguido del estadio F4, F3 y F2, sin encontrar diferencias significativas al comparar ambos grupos (Tabla 21). Al agrupar los 4 estadios en 2 categorías (F1-F2 y F3-F4), se comprobó que el IMC era superior en los sujetos con fibrosis avanzada que en aquellos con menor grado de fibrosis (mediana 27,76 [23,88-

32,21] vs 24,62 [22,10-26,71]; $p=0,048$) (Tabla 22). Muy próximo a la significación estadística ($p=0,058$) estuvo el resultado obtenido por sexos; la mayoría de mujeres (76,19%) presentaron estadios de fibrosis F1-F2, mientras que en los varones resultaron más frecuentes los estadios F3-F4 (52,27%) (Tabla 22). No se encontraron diferencias al analizar el resto de variables demográficas (nacionalidad y edad), el consumo de drogas, la existencia de valoración previa por Psiquiatría o de comorbilidad psiquiátrica (Tabla 22).

No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes naïve al comparar los no derivados (78,26%) con los que habían interrumpido el seguimiento (82,35%; $p=0,766$) (Tabla 21). De los 14 pacientes (18,92%) que habían recibido tratamiento previo sobre los 74 que se recogió esta información, 9 (64,29%) habían logrado la curación. El régimen más frecuentemente utilizado fue interferón pegilado asociado a ribavirina (12 pacientes; 85,71%), seguido de triple terapia con un IP de primera generación (1 pacientes; 7,15%) y de AAD (Sofosvubir/Velpatasvir en 1 paciente; 7,15%). Tras la reintroducción de los pacientes, se realizó solicitud de tratamiento en 61 (72,62%) de los 84 pacientes virémicos (Tabla 21). En todos los casos se utilizaron regímenes libres de interferón, basados en AAD, con una duración de 8 o 12 semanas. La terapia antiviral se completó en el 96,72% (59/61) de los casos y, en este punto (fin de tratamiento), todos los sujetos en los que se determinó el ARN (N=50) presentaron una carga viral negativa. Transcurridas 12 semanas desde la finalización del tratamiento; el 100% los pacientes investigados (N= 49) habían alcanzado la RVS, mientras que en los 12 pacientes restantes este resultado no se encontraba disponible (Tabla 21). Las causas que justificaron la ausencia de indicación de tratamiento antiviral en los 23 pacientes virémicos restantes fueron: la defunción del enfermo (N=3), criterio del facultativo en base a la edad y comorbilidad (N=4) o motivadas por el propio paciente (N=16).

Tabla 20. Variables analíticas de los pacientes reintroducidos

Variable	No derivados	Pérdida de seguimiento	P
ARN actual:			0,007
Negativo	18 (36,73%)	13 (16,46%)	
Positivo	24 (48,98%)	60 (75,95%)	
RVS	7 (14,29%)	6 (7,59%)	
VIH actual:			0,575
Negativo	28 (100,00%)	67 (94,37%)	
Positivo	0 (0,00%)	4 (5,63%)	
VHB:			1,000
Negativo	29 (100,00%)	57 (98,28%)	
Positivo	0 (0,00%)	1 (1,72%)	
AST (U/L)	36,00 [27,00-82,25]	44,00 [29,50-66,50]	0,720
ALT (U/L)	44,50 [26,75-66,75]	58,00 [30,00-85,50]	0,304
Plaquetas (/mm³)	195.000 [120.000 -221.000]	176.000 [130.000-224.000]	0,874

Tabla 21. Variables clínicas de los pacientes reintroducidos.

Variable	No derivados	Pérdida de seguimiento	P
IMC	24,69 [21,88-31,38]	25,25 [22,86-28,98]	0,737
FibroScan (kPa)	6,80 [5,30-15,40]	8,75 [6,40-13,50]	0,309
Fibrosis:			0,318
F0-F1	12 (57,14%)	19 (43,18%)	
F2	1 (4,76%)	5 (11,36%)	
F3	1 (4,76%)	9 (20,45%)	
F4	7 (33,33%)	11 (25,00%)	
Tratamiento previo:			0,766
No	18 (78,26%)	42 (82,35%)	
Sí	5 (21,74%)	9 (17,65%)	
Solicitud de tratamiento:			0,136
No	6 (25%)	17 (28,33%)	
Sí	18 (75,00%)	43 (71,67%)	
RVS12:			0,874
CV negativa	14 (77,78%)	35 (81,40%)	
Pendiente	2 (11,11%)	3 (6,98%)	
No determinada	2 (11,11%)	5 (11,63%)	

Tabla 22. Características de los pacientes reintroducidos en el sistema, en función del grado de fibrosis

Variable	F1-F2 N=37	F3-F4 N=28	P
Sexo:			0,058
Varón	21 (56,76%)	23 (82,14%)	
Nacionalidad:			0,449
Española	31 (83,78%)	26 (92,86%)	
Edad	43,00 [38,00;49,00]	45,50 [40,00;54,25]	0,088
IMC	24,62 [22,10;26,71]	27,76 [23,88;32,21]	0,048
Valoración por Psiquiatría:			0,101
Sí	10 (27,03%)	14 (50,00%)	
Diagnóstico psiquiátrico:			1,000
Sí	17 (45,95%)	13 (46,43%)	
Consumo de drogas:			0,707
Sí	13 (35,14%)	12 (42,86%)	
Consumo de alcohol:			0,859
Sí	8 (61,54%)	6 (50,00%)	
UDI:			1,000
Sí	7 (53,85%)	7 (58,33%)	

Tras la vinculación de los pacientes reintroducidos a la Atención Especializada, la continuidad asistencial no se dio por igual en todos los casos, observando pérdidas a lo largo del proceso (Figura 16). Partiendo de los 131 sujetos que aceptaron ser reincorporados al sistema (los 111 recuperados directamente con nuestro programa más los 25 pacientes reintroducidos por otros servicios a través del procedimiento convencional), y tras excluir las 3 defunciones registradas (todas ellas ocurrieron en pacientes virémicos, y únicamente una de las muertes estuvo relacionada con la enfermedad hepática), se observó un 19,53% (25/128) de interrupciones que fueron consideradas como abandono voluntario por parte del paciente. El mayor volumen de estos abandonos (76,00%) se produjo antes de que tuviera lugar la prescripción terapéutica, mientras que los 6 abandonos restantes ocurrieron tras la indicación del tratamiento antiviral, sin haber evaluado la RVS12 (Figura 16). Dentro de estos últimos, en 4 casos pudo confirmarse la cumplimentación terapéutica (con resultado negativo de la CV al finalizar el tratamiento), pero en los otros dos casos no llegó a producirse la dispensación del fármaco. Entre los pacientes con fibrosis avanzada, excluyendo 1 fallecimiento (de origen cardiovascular), se produjo un 15,52% (5/27) de abandono

voluntario (Figura 16). Estas pérdidas, además de suponer la interrupción del cribado, impidieron que llegase a producirse la prescripción terapéutica en 2 casos. Los otros 3 pacientes con fibrosis avanzada abandonaron una vez completada la terapia antiviral, con CV negativa a fin de tratamiento.

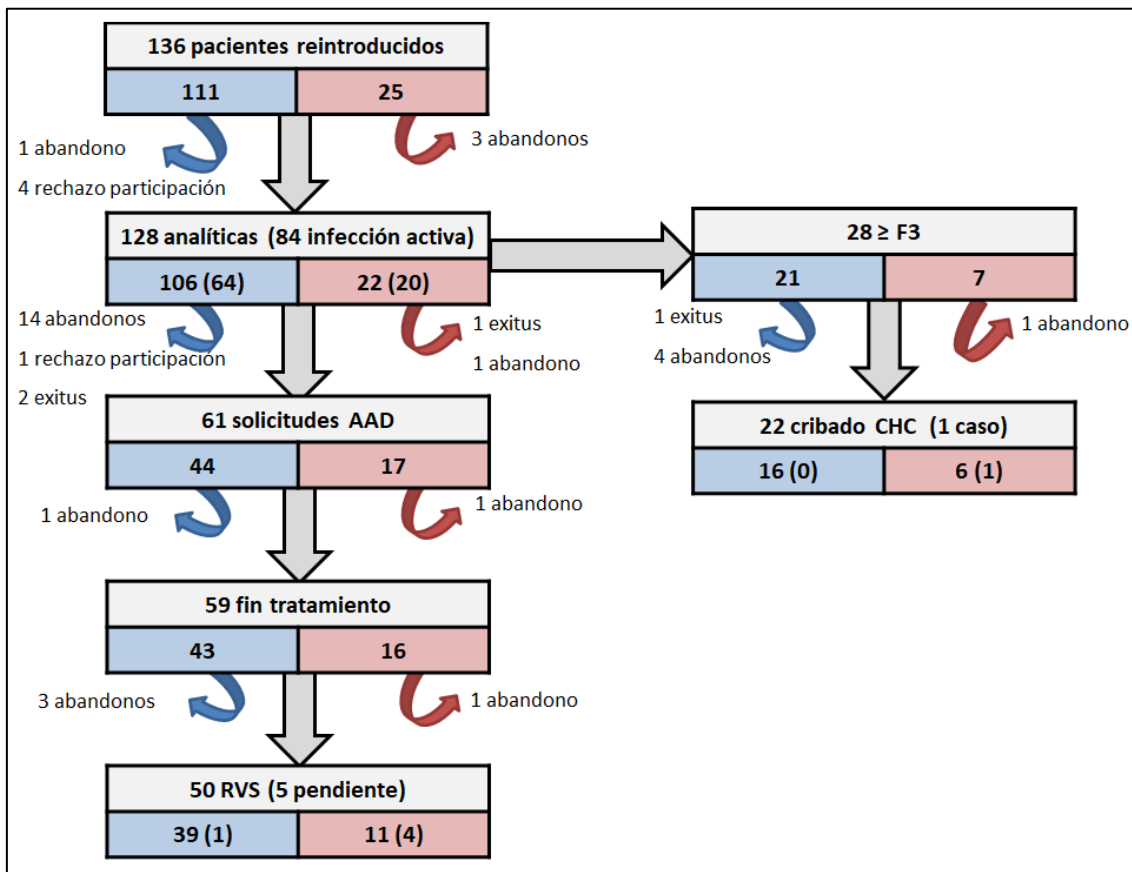


Figura 16. Flujo de pérdida de pacientes tras su reincorporación al circuito asistencial. Se representa el cómputo global (gris) y cada una de las dos intervenciones por separado (nuestro programa en color azul y el procedimiento convencional de derivación, externo a nuestro estudio y llevado a cabo de forma paralela por otros servicio, en rojo).

Las mencionadas pérdidas a lo largo de la cadena de recuperación repercutieron sobre el impacto final de la intervención (Figura 16). Considerando como objetivo la curación, fueron 59 los sujetos que completaron el tratamiento. La RVS se evaluó en 50 casos (en 49 de ellos a las 12 semanas y en el caso restante trascurridas 24 semanas desde la finalización del tratamiento), quedando pendiente su determinación en 5 pacientes (Figura 16). Si nos ceñimos de forma exclusiva al resultado obtenido con nuestro programa, tras excluir a los sujetos virémicos en los que la solicitud del

tratamiento no fue posible (2 exitus, ambos de causa extrahepática) o ésta se descartó en base al criterio del facultativo (3 personas); el 72,88% (43/59) de los pacientes con infección activa completaron el tratamiento y en el 66,10% (39/59) llegó a evaluarse la RVS (si bien en un caso su determinación se encontraba todavía pendiente). Atendiendo a la necesidad de seguimiento de la enfermedad hepática, el cribado se inició en 22 de los 28 candidatos ($\geq F3$), con hallazgo de hepatocarcinoma (estadio B BCLC) en uno de los casos reintroducidos desde Urgencias. Si analizamos el efecto conseguido exclusivamente por nuestro programa en términos de carga de enfermedad, de los 21 sujetos potenciales a cribado de CHC ($\geq F3$), y descartando 1 fallecimiento (origen cardiovascular), éste se llevó a cabo en el 80% (16/20), y en todos los casos se confirmó, además, la curación de la infección.

Al comparar los pacientes en función de la adherencia al seguimiento que presentaron tras la recaptación (Tabla 23), se comprobó que las personas que lo abandonaron eran más jóvenes que las que lo continuaron (mediana 40 años [34,00-46,50] vs 45 años [40,00-52,00]; $p= 0,006$). Los españoles mostraron una mayor adherencia que los extranjeros (83,81% vs 65,22%; $p=0,045$). El antecedente de interrupción del seguimiento como motivo de la pérdida previa del paciente no supuso, de forma significativa, un mayor porcentaje de reincidencia en el abandono tras la reintroducción comparado con el grupos de no derivados (22,78% vs 14,29%; $p=0,172$). La adherencia no se vio influenciada por el modo de reintroducción del paciente (81,73% para los captados a través de nuestro estudio vs 75,00% para aquellos reintroducidos mediante el procedimiento convencional, externo a nuestro trabajo; $p=0,311$). El porcentaje de adherencia fue significativamente superior entre las personas sin dependencia a benzodiazepinas que entre los consumidores de dicha sustancia (83,06% vs 0,00%; $p= 0,001$).

Tabla 23. Variables relacionadas con la adherencia de los pacientes reintroducidos en el sistema.

Variable	No abandono N=103	Abandono N=25	P
Sexo:			0,070
Varón	64 (62,14%)	20 (80,00%)	
Nacionalidad:			0,045
Española	88 (85,44%)	17 (68,00%)	
Edad	45,00 [40,00-52,00]	40,00 [34,00-46,50]	0,006
Grupo:			0,172
No derivados	42 (40,78%)	7 (28,00%)	
Tipo reintroducción:			0,311
Estudio	85 (82,52%)	19 (76,00%)	
Valoración por Psiquiatría:			0,364
Sí	31 (30,10%)	9 (36,00%)	
Diagnóstico psiquiátrico:			0,189
Sí	41 (39,81%)	13 (52,00%)	
Consumo drogas:			0,298
Sí	33 (32,04%)	10 (40,00%)	
Alcohol:			0,610
Sí	17 (16,51%)	4 (16,00%)	
Cocaína:			0,171
Sí	2 (1,94%)	2 (8,00%)	
UDI:			0,212
Sí	19 (18,45%)	7 (28,00%)	
Benzodicepinas:			0,001
Sí	0 (0%)	4 (16,00%)	

5.3. Encuestas

5.3.1. Cuestionarios

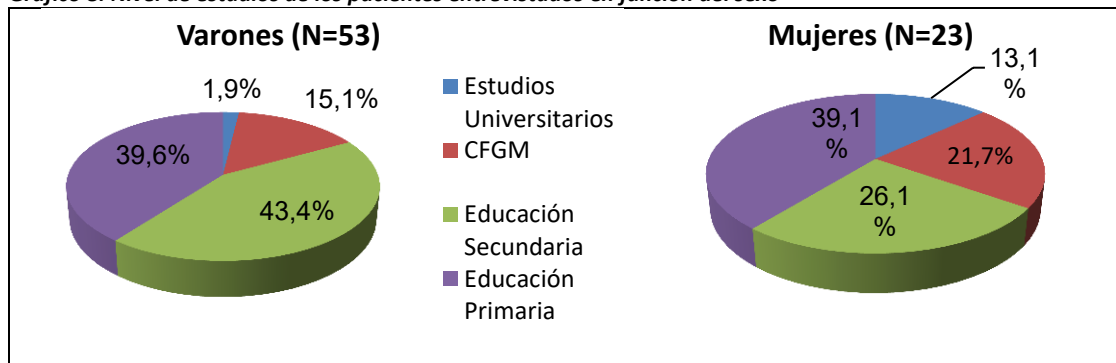
Se realizaron un total de 83 cuestionarios (Anexo V), repartidos entre 74 sujetos reintroducidos por nuestro estudio y 9 a través de otros servicios (8 por Atención Primaria y 1 por Urgencias). En 31 (37,35%) de los casos se había identificado una ausencia de derivación y en los 52 (62,65%) restantes interrupción del seguimiento como causas de la pérdida del paciente en el sistema. Al clasificar a los encuestados en función de la fecha de solicitud de la serología; 2.010 resultó el año con mayor representación (30,12%), seguido de 2.009 (24,09%), 2.012 (19,28%), 2.013 (16,87%) y

2.011 (9,64%). En cuanto al resultado serológico; el 72,29% de las encuestas se realizaron a pacientes virémicos (N=60), el 12,05% había alcanzado la curación con tratamiento previo (N=10) y en el 15,66% restante la CV era negativa (N=13).

Las características demográficas mostraron una mayor proporción de varones (67,47%) y de españoles (83,13%). Las 14 nacionalidades extranjeras se distribuyeron entre el continente europeo (10 casos, de los cuales el 90% procedían de países del este), africano (3 casos) y asiático (1 caso).

La formación académica se investigó en 76 de los encuestados reflejando, como máximo nivel de estudios alcanzado; Educación Primaria en el 39,47% de los casos, Educación Secundaria en el 38,16%, Ciclos Formativos de Grado Medio (CFGM) en el 17,11% y Estudios Universitarios en el 5,26% restante. En el Gráfico 8 se representa el nivel de estudios referido por sexos. En cuanto al empleo, el 6,02% refirió una profesión actual o previa relacionada con el ámbito sanitario.

Gráfico 8. Nivel de estudios de los pacientes entrevistados en función del sexo



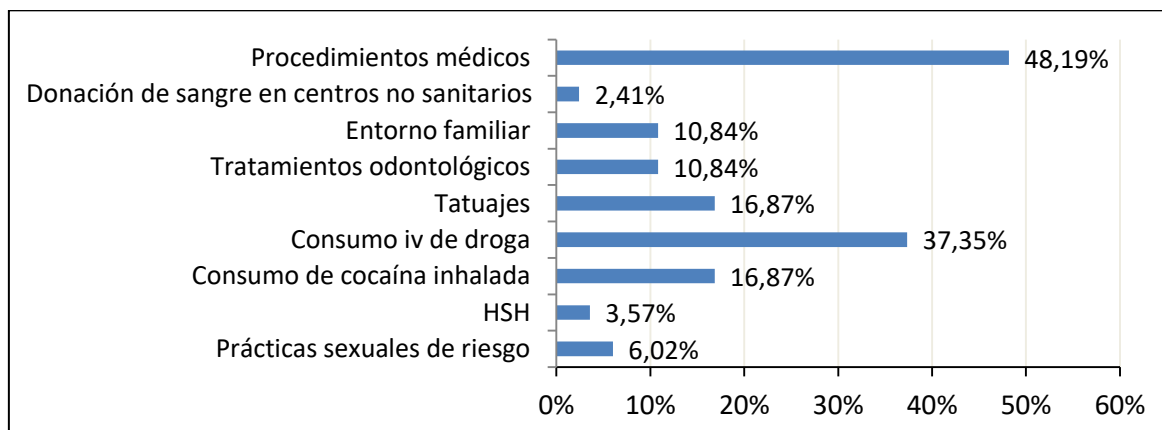
Dentro del estilo de vida, 45 personas (54,22%) reconocieron consumo activo o previo de algún tipo de droga, siendo esta cifra superior en varones que mujeres (64,29% vs 33,33%; $p=0,016$) y en españoles que en extranjeros (62,32% vs 14,29%; $p=0,003$). Al valorar el tipo de sustancia, y considerando el consumo previo y actual en conjunto, el tabaco se posicionó en primer lugar (39,76% del total de los encuestados), seguido del consumo de heroína (37,35%), cocaína (16,87%), alcohol (15,66%) y marihuana (9,64%). En la tabla 24 se muestran las diferencias observadas para cada tipo de droga en función del sexo, resultando mayor el consumo de alcohol, tabaco y cocaína en varones que en mujeres ($p < 0,005$).

Tabla 24. Tipo de consumo de droga reportado en función del sexo

Variable	Varones N=56	Mujeres N=27	P
Consumo de drogas:	36 (64,29%)	9 (33,33%)	0,016
Tipo de sustancia:			
Alcohol	12 (21,43%)	1 (3,70%)	0,052
Tabaco	30 (53,57%)	3 (11,11%)	0,001
Marihuana	7 (12,50%)	1 (3,70%)	0,264
Cocaína	14 (25,00%)	0 (0,00%)	0,004
Heroína	24 (42,86%)	7 (25,93%)	0,211

La información recabada sobre la frecuencia de exposición a las rutas conocidas de transmisión del virus se representa en el Gráfico 9. De los 40 procedimientos médicos referidos; 23 (57,50%) estuvieron en relación con transfusiones de sangre, de hemoderivados o con el reemplazo de factores de la coagulación en hemofílicos realizados antes de 1.992, y 17 (42,50%) con intervenciones quirúrgicas previas a 1.975 (antes de la utilización de material de un solo uso). Dentro del entorno doméstico (N=9), la pareja del paciente fue el familiar más frecuentemente identificado (66,67%), sin constar sospecha de transmisión vertical en ninguno de los casos. De los 31 consumidores de heroína, 7 (22,58%) reconocieron uso compartido de material.

Gráfico 9. Porcentaje de exposición personal referido por los pacientes a los principales mecanismos de transmisión del virus.

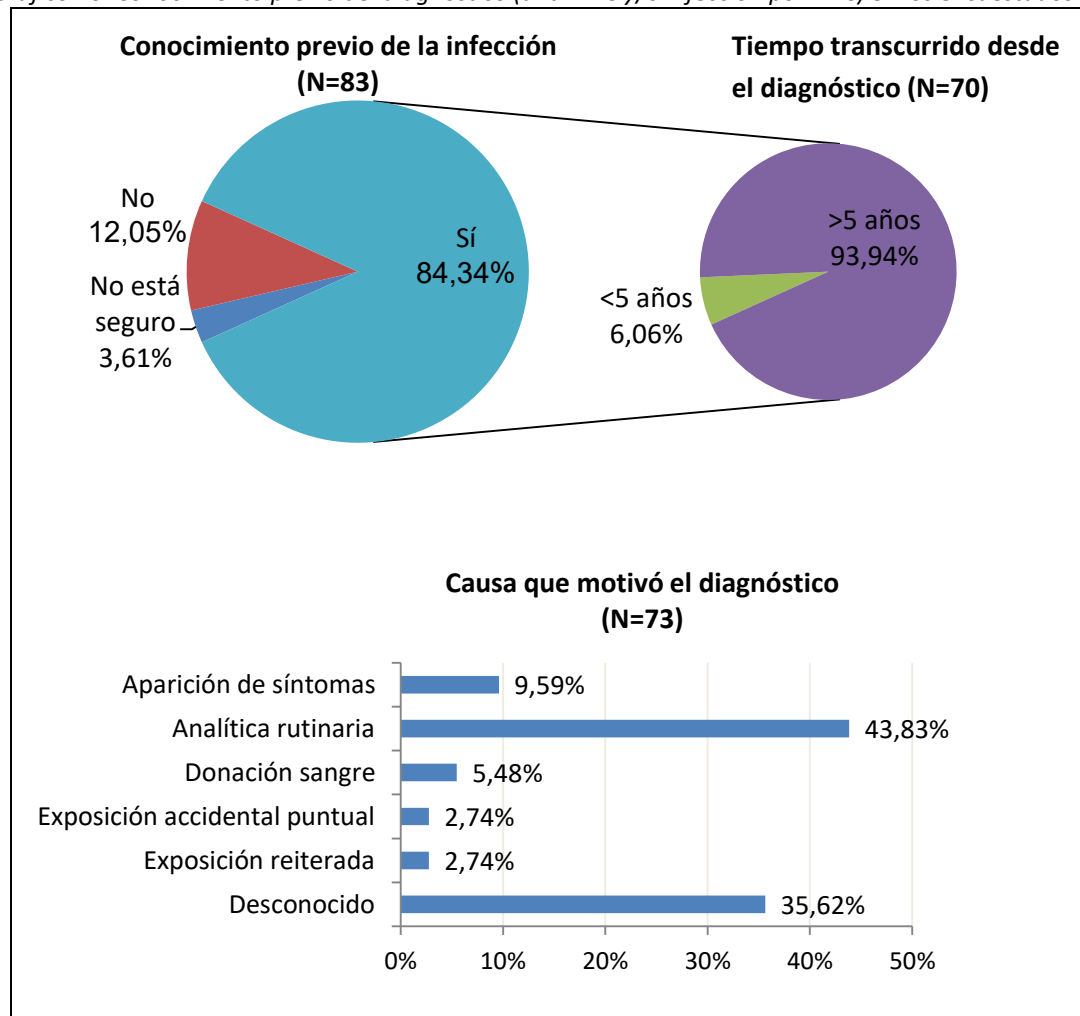


Al analizar los distintos mecanismos de transmisión del virus en función del sexo, se observó que entre los varones el consumo de cocaína (Tabla 24) y la realización de tatuajes era más prevalente que en mujeres (25,00% vs 0%; $p=0,004$, y 23,21% vs 3,70%; $p=0,030$, respectivamente). Al comparar los pacientes españoles con aquellos de nacionalidad extranjera, el consumo de heroína resultó significativamente superior

entre los primeros (43,48% vs 7,14%; $p=0,024$), mientras que los tratamientos odontológicos se reportaron con mayor frecuencia en extranjeros que en españoles (42,86% vs 4,35%; $p=0,001$). No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los mecanismos de transmisión según el nivel de estudios ni tampoco en función del grupo de pertenencia de los pacientes encuestados (no derivados/interrupción del seguimiento).

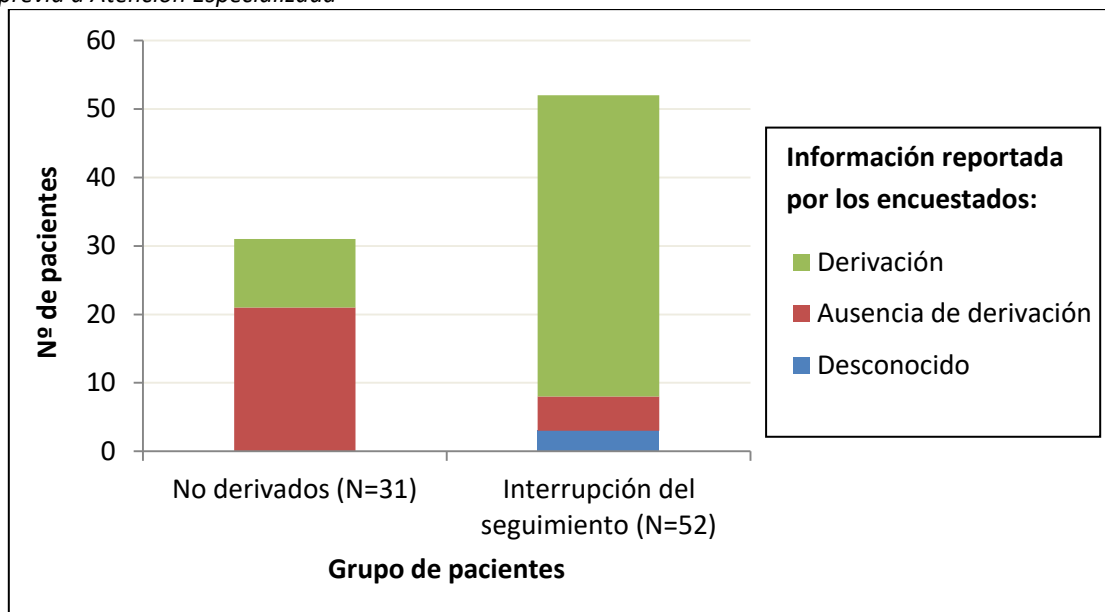
Cuando se investigó en los encuestados la existencia de conocimiento previo acerca de la presencia de anti-VHC o del diagnóstico de infección, 70 personas (84,34%) aseguraron ser conocedoras de dicha información antes de la realización de la entrevista (Gráfico 10). Dentro de éstas, dos terceras partes (66,18%) lo sabían desde hacía más de una década, y en la mayoría de casos (43,84%) la investigación se había iniciado a raíz de una analítica rutinaria.

Gráfico 10. Conocimiento previo del diagnóstico (anti-VHC y/o infección por VHC) en los encuestados



Para cada uno de los dos grupos de pacientes, se comprobó el grado de concordancia entre la clasificación inicial obtenida a partir de la información extraída de la HCE y la opinión de los encuestados (Gráfico 11). Entre los etiquetados como no derivados (N=31), 10 personas (32,26%) refirieron haber sido remitidas a Atención Especializada en el pasado. Dentro del grupo con interrupción del seguimiento (N=52), 5 encuestados (9,62%) negaron haber llegado a ser derivados al especialista y 3 (5,77%) no recordaban lo ocurrido. Es decir, un total de 26 pacientes mencionaron una ausencia de derivación, de los cuales 21 (80,77%) habrían sido correctamente clasificados, mientras que de los 54 sujetos que aseguraron haber sido remitidos previamente al especialista (87,04% a Digestivo y el 12,96% a Infecciosas), 44 (81,48%) coincidirían con los catalogados como pacientes con interrupción del seguimiento

Gráfico 11. Información proporcionada por los encuestados acerca de la existencia o no de derivación previa a Atención Especializada

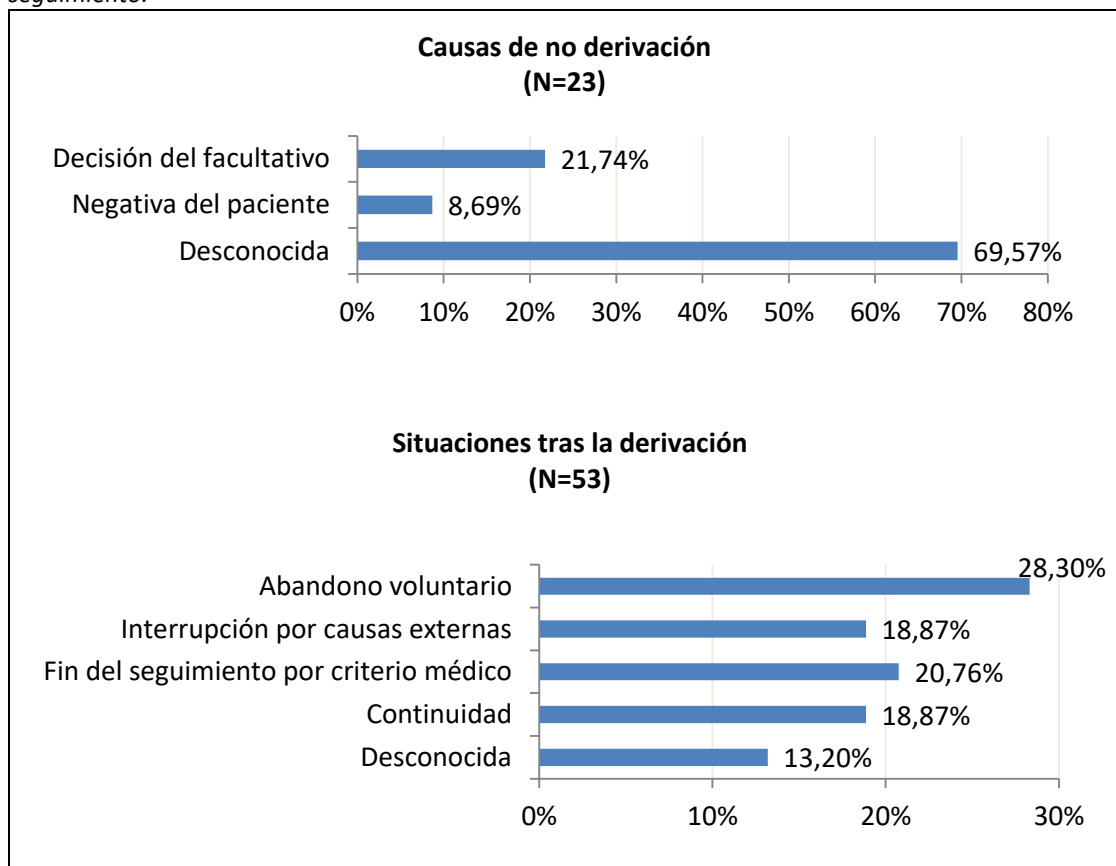


Las preguntas dirigidas a investigar los motivos que llevaron tanto a la ausencia de derivación (N=26) como a la interrupción del seguimiento (N=54) se muestran en el Gráfico 12. Entre los no derivados interrogados sobre estos aspectos (N=23), existía un elevado porcentaje (69,57%) de desconocimiento a estas cuestiones. En los 7 casos en los que pudo identificarse la causa, la ausencia de derivación fue una decisión que partió más frecuentemente del facultativo (71,43%) que del paciente (28,57%). En los sujetos derivados entrevistados (N=53), se produjo fin del seguimiento en el 37,93% de

los casos, obedeciendo a una causa voluntaria (28,30%) cuando la decisión de abandono partió del propio paciente, o involuntaria (39,63%) cuando, o bien fue el facultativo quien lo indicó, o el seguimiento se vio interrumpido por causas ajenas al paciente.

En los 9 casos en los que la reincorporación del paciente al circuito asistencial se produjo como resultado de la acción de otros servicios (A. Primaria o Urgencias) la iniciativa partió del facultativo en 5 de ellos (55,56%), y en los 4 restantes (44,46%) se debió a la petición del propio paciente.

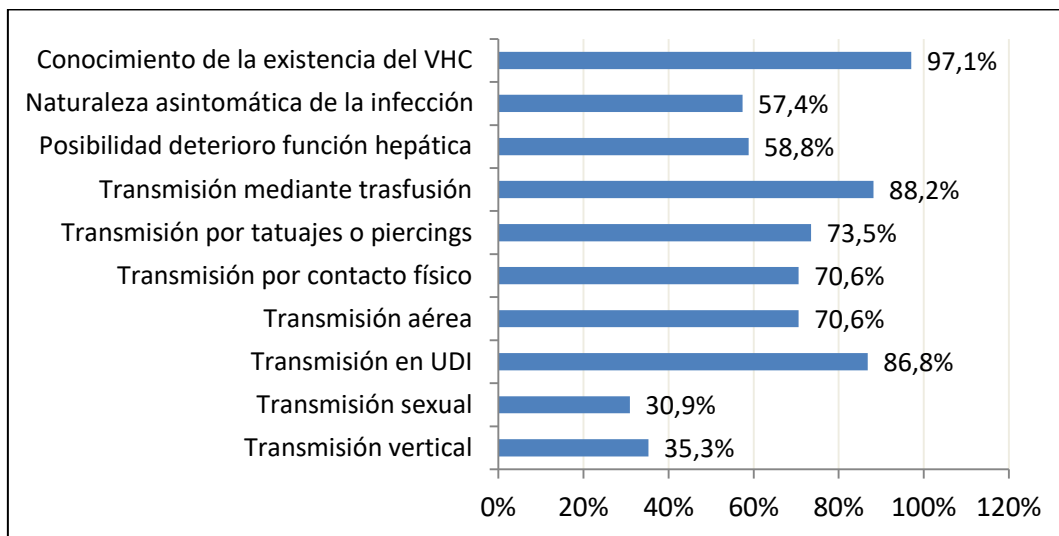
Gráfico 12. Causas referidas por el paciente implicadas en la ausencia de derivación e interrupción del seguimiento.



5.3.2. Test de evaluación de conocimientos

El segundo cuestionario (Anexo VI), realizado a 68 de los pacientes anteriores, consistió en un test individual de conocimientos compuesto por 10 preguntas sobre aspectos relacionados con la historia natural y mecanismos de transmisión del virus. En el Gráfico 13 se representa el grado de conocimiento global para cada una de las cuestiones.

Gráfico 13. Porcentaje global de aciertos para cada una de las preguntas planteadas



Al comparar el porcentaje de aciertos en función del sexo, nacionalidad y nivel de estudios, no se observaron diferencias significativas. Sin embargo, este sí que difirió de forma significativa entre los pacientes que aseguraban haber sido derivados al especialista y los que no, de forma que en los primeros el grado de conocimiento fue superior que en los últimos (mediana de aciertos 7 respuestas [5,00-8,00] vs 4,5 respuestas [2,75-5-25; $p < 0,001$). En la Tabla 25 se muestran el grado de conocimiento por pregunta para cada uno de los dos grupos de pacientes.

Tabla 25. Número y porcentaje de aciertos por pregunta para el grupo de pacientes derivados y el grupo de no derivados

Pregunta	Derivados N=46	No derivados N=20	P
Historia natural:			
Naturaleza asintomática	32 (69,6%)	5 (25,0%)	0,002
Deterioro función hepática	29 (63,0%)	9 (45,0%)	0,275
Mecanismos de transmisión:	21 (80,77%)	5 (19,23%)	
Trasfusión	42 (91,3%)	16 (80,0%)	0,232
Tatuajes/piercings	37 (80,4%)	11 (55,0%)	0,067
Contacto físico	37 (80,4%)	10 (50,0%)	0,027
Vía aérea	36 (78,3%)	10 (50,0%)	0,045
UDI	43 (93,5%)	15 (75,0%)	0,049
Sexual	19 (41,3%)	2 (10,0%)	0,026
Vertical	21 (45,7%)	3 (15,0%)	0,036

5.3.3. Encuesta de satisfacción

Este tercer tipo de encuesta (Anexo VII) se realizó a 38 de los pacientes virémicos reintroducidos en el sistema a través de nuestro estudio en los que se indicó tratamiento antiviral con AAD. Una vez finalizado el mismo, se solicitó la evaluación de forma individual de la intervención llevada a cabo mediante una puntuación entre el 0 y 10. El 100% de los sujetos coincidieron en asignar el máximo valor numérico (10 puntos).

6. DISCUSIÓN

Tras el reconocimiento de las hepatitis víricas como problema de salud pública y la posterior llegada de los AAD, la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible contempla la erradicación de la infección por el VHC a lo largo de la década que tenemos por delante. Un objetivo ambicioso aunque factible según la OMS, siempre y cuando se logre alcanzar una tasa de diagnóstico y tratamiento del 90% y 80% respectivamente.

Una vez garantizado el acceso universal al tratamiento antiviral, ahora el foco se ha trasladado a las barreras presentes en las etapas anteriores de la cascada ya que, para poder seguir avanzando hacia el horizonte 2.030, será clave mantener la tasa de tratamiento (y consecuentemente de diagnóstico) con el fin de evitar un inminente agotamiento diagnóstico en los próximos años, es decir; aquella situación en la que no existan más pacientes disponibles para ser tratados (131, 179). Esto exige, siguiendo la línea 4 del PEAHC (la cual establece como objetivo específico estimar el número de infecciones no diagnosticadas), el desarrollo y la implementación de estrategias efectivas de detección de casos (104).

Gran parte del camino recorrido por España se debe al desarrollo de planes autonómicos de eliminación, que han dado paso a la puesta en marcha del cribado poblacional a nivel regional (108, 125-127, 132, 180, 181). Además, los programas de microeliminación dirigidos a grupos vulnerables (aquellos con elevada prevalencia de infección y grandes dificultades de acceso al tratamiento), están logrando con éxito llegar a colectivos relativamente fáciles de localizar y detectar, como los sujetos condenados a penas no privativas (148), o los que acuden centros de adicciones (149, 150, 182). Por otro lado, mejoras recientes en el proceso diagnóstico tradicional, como el DUSP, han contribuido al solventar importantes ineficiencias en el manejo de la infección incrementando la tasa diagnóstica, facilitando la derivación y acceso al tratamiento, y reduciendo la remisión innecesaria de pacientes que hayan alcanzado el aclaramiento espontáneo, con el consiguiente ahorro de costes y reducción de la sobrecarga del sistema de salud (183-185). Otras estrategias adicionales como la implementación de sistemas de alertas informáticas mediante mensajes

automatizados, también han demostrado ser útiles para mejorar la capacidad diagnóstica y la vinculación del paciente a la Atención Especializada (133, 183, 184, 186).

Sin embargo, todos estos esfuerzos son insuficientes para abarcar a toda la población diana, siendo éste el verdadero desafío a afrontar. Y es que la búsqueda de los pacientes no tratados pasa por identificar a la totalidad de infectados, es decir; no solo los sujetos aún no diagnosticados (nuevos diagnósticos), sino también a aquellos cuyo proceso diagnóstico se hubiese iniciado ya en el pasado y actualmente permanezcan ocultos o perdidos en el sistema, encontrándose en clara situación de desventaja al no poder beneficiarse de las terapias actuales ni del seguimiento clínico (184). Este doble abordaje contempla por tanto, como segundo pilar fundamental, a los pacientes con resultados médicos suficientes para establecer un diagnóstico definitivo, o al menos de alta sospecha, sin que dichos resultados hayan sido evaluados o hayan derivado en la curación de la infección, lo que incluiría tanto a los sujetos con diagnóstico subóptimo (AntiVHC+ sin determinación de ARN) como a los virémicos (128). Aunque la búsqueda y rescate de estos pacientes no constituye una herramienta de cribado propiamente dicha, desde que las principales sociedades científicas recomendasen la búsqueda intencionada de casos ocultos (93) han comenzado a surgir las primeras iniciativas dentro y fuera de nuestro país (110, 128, 135, 136, 187-190).

Son varias las razones que justifican la importancia de intervenir sobre los casos perdidos. La primera de ellas se fundamenta en el abrumador impacto clínico en términos cuanti y cualitativos. Aunque se sabe de la existencia del problema y todo apunta a que su dimensión es relevante, se desconoce la magnitud real. En este aspecto, el presente trabajo ha permitido estimar la prevalencia existente en nuestro entorno; 363 pacientes fueron identificados como perdidos en el sistema, lo que equivale al 33,2% de la muestra. En otras series españolas de distintas comunidades autónomas este porcentaje ha oscilado desde el 14% (128) al 39,8% (187), en ambos casos con marcos temporales más recientes al nuestro, por lo que no parece que sea una circunstancia exclusiva de nuestro sistema sanitario ni que su tendencia sea decreciente. En otros países como Holanda se estima que un 14-64% de los pacientes

estarían perdidos (182), o un 27% en Los Ángeles (EEUU) (110), lo que demuestra el carácter global del problema. Por otra parte, considerando que el aclaramiento espontáneo es poco frecuente en la historia natural de la infección (15), la detección de casos ocultos es fundamental para frenar la transmisión, controlar la progresión de la enfermedad y reducir las complicaciones médicas(182, 191). En este último sentido, se ha descrito un mayor riesgo de presentación tardía de la enfermedad en los pacientes perdidos (192), por lo que no abordar este problema podría aumentar la morbilidad y mortalidad. Nosotros pudimos corroborar este hecho en nuestro trabajo; un 52% de los pacientes presentó fibrosis significativa ($\geq F2$) y un 43% fibrosis avanzada o cirrosis ($\geq F3$), cifra muy alejada de la reportada en programas de cribado poblacional, como el 25% $\geq F3$ en la cohorte Crivalvir de Valencia (180) o un 22% $\geq F3$ en Egipto (193), aunque algo más próxima a la descrita en un programa de búsqueda activa en el sur de Holanda, donde un 36% de los pacientes rescatados con infección activa tenían un grado de fibrosis $\geq F3$ (182). Los resultados de la estadificación de la enfermedad hepática mediante elastografía que proporcionan otras estrategias afloramiento realizadas en nuestro país incluyen al total de pacientes rescatados (y no solo a los virémicos), lo que dificulta la comparación de datos con nuestra serie (136, 187).

En segundo lugar, las estrategias de búsqueda de casos perdidos son factibles tanto desde el punto de vista ético-legal como técnico. Si bien el proceso de identificación y de contacto necesarios para el rescate de estos sujetos puede parecer una barrera insalvable al colisionar con la normativa de protección de datos(178), lo cierto es que existe suficiente respaldo ético y legal para llevar a cabo estas iniciativas(129), las cuales cumplen con los cuatro principios bioéticos (128). No completar el diagnóstico, no derivar al paciente o no ofrecer la oportunidad de curación iría en contra de lo aconsejado por las actuales guías de práctica clínica y constituiría un claro perjuicio a nivel individual y colectivo. Por otro lado, en un reciente trabajo llevado a cabo en el Hospital Universitario de Canarias se comprobó que más de la mitad de los pacientes perdidos permanecían inscritos en el área sanitaria, habiendo hecho uso de los servicios sanitarios entre un 34,6%-64,8% de ellos en los últimos 6-36 meses (192). Este escenario, además de reflejar claras oportunidades perdidas de atención sanitaria para estos enfermos, vendría a demostrar que estos sujetos estarían escapando al

cribado y que, al menos para aquellos usuarios activos del sistema, las estrategias de afloramiento serían técnicamente posibles. Y así pudimos comprobarlo en nuestro trabajo tras lograr contactar con el 50,7% de los pacientes a los que se dirigió la intervención.

A lo anterior se añade además el hallazgo fortuito durante nuestro estudio de la reincorporación al sistema de 25 sujetos pertenecientes a la muestra inicial de pacientes perdidos (todos ellos catalogados como no respondedores al envío de carta), a través de una actuación paralela llevada a cabo por A. Primaria, Urgencias y Centros Penitenciarios, la cual quizá pudo surgir como resultado de un aumento de concienciación y visibilidad del problema en los últimos años por parte de los distintos profesionales, probablemente coincidiendo con la puesta en marcha del cribado de VHC en nuestra comunidad, lo que vendría a demostrar que ambas estrategias (cribado y afloramiento) son factibles por separado pero también perfectamente combinables y complementarias.

El tercer aspecto a destacar es la rentabilidad del proceso de búsqueda. Pese a la posible y aparente percepción de laboriosidad de este tipo de estrategias, y aunque no se ha encontrado ninguna publicación que evalúe el impacto económico, en un proyecto de detección de casos perdidos realizado por el Hospital Universitario La Paz se notificó una inversión media de tiempo de tan solo 1,3 minutos por cada serología revisada lo que, teniendo en cuenta la repercusión del trabajo, lleva a los autores a concluir que la búsqueda de pacientes es altamente rentable desde el punto de vista poblacional, una afirmación con la que coincidimos. En nuestro caso es cierto que no realizamos ninguna medición del tiempo consumido pero podemos asegurar que este trabajo, el cual permitió aflorar la nada despreciable cifra de 20,8 personas virémicas por cada 100.000 habitantes, se llevó a cabo sin ningún tipo de inversión económica, aprovechando y adaptando los recursos técnicos, materiales y personales ya existentes. Concretamente la tercera fase del mismo se desarrolló de forma presencial en consultas de Hepatología, suponiendo un mínimo incremento del volumen de pacientes sobre la carga asistencial total, sin que ello haya repercutido en forma de demora en la atención prestada.

Otro aspecto que permitiría evaluar indirectamente la rentabilidad de este tipo de estrategias son los resultados obtenidos en términos de curación, teniendo siempre presente que esta cifra varía notablemente en función del denominador que incluyamos en la ecuación. Sobre el total de pacientes virémicos (N=84), nuestro trabajo permitió ofrecer tratamiento al 72,6% de los sujetos. En este punto cabe destacar que la principal barrera para el acceso universal a la terapia antiviral fue la falta de adherencia al seguimiento por parte del paciente (69,5% de los casos), seguida muy de lejos del criterio médico (decisión basada en la edad avanzada y/o comorbilidad; 17,4%) o el fallecimiento del paciente (13,1%). De los sujetos que tuvieron la oportunidad de acceder al tratamiento (N=61), un 96,7% lo completó, mientras que en el 3,3% restante (N=2) la medicación no fue recogida por parte del paciente. La RVS (bien RVS12 o RVS24) se confirmó en el 84,8% de los pacientes tratados (N=59), haciendo obligado remarcar que para el 15,2% restante no se disponía del resultado bien por abandono del paciente (N= 4) o por estar pendiente su determinación (N= 5), es decir; no se detectó ningún fracaso virológico. Aunque el 6,8% de los pacientes tratados abandonó el seguimiento antes de poder evaluar la RVS12, en todos esos casos (N=4) la CV resultó indetectable al finalizar el tratamiento. Por ello, y teniendo en cuenta la elevada tasa de curación virológica obtenida con los nuevos AAD, podríamos considerar equivalente la cifra de pacientes que completaron el tratamiento (N=59) con el porcentaje de enfermos curados (194); es decir, hablaríamos de un 70,24% de curación sobre el total de virémicos (N=84), o de incluso un 96,7% si contabilizamos exclusivamente los sujetos que accedieron al tratamiento (N=61).

El cuarto y último motivo a considerar es la buena aceptación de este tipo de iniciativas (95,5% en nuestro estudio) y el elevado nivel de satisfacción que ha demostrado generar entre los pacientes. Tanto en nuestro estudio como en el programa de búsqueda activa del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid se obtuvo una valoración muy positiva por parte de los pacientes, con una media de 10 y 9,5 puntos sobre 10, respectivamente (136).

Pero pese a las citadas ventajas y oportunidades que ofrecen las estrategias de afloramiento, lo cierto es que las iniciativas finales en este sentido son bastante escasas y, a día de hoy, la mayoría de trabajos realizados en este ámbito en España constituyen recientes comunicaciones a congresos (128, 134-136, 187). Probablemente a ello contribuya la ausencia de recomendaciones y de un posicionamiento firme sobre cómo llevarlos a cabo, desconociendo cuál es la forma de abordaje más eficiente para el rescate (únicamente se ha sugerido que la recuperación podría tener más éxito cuando se realiza a nivel regional) y para la atención sanitaria de estos pacientes(189). No obstante, en términos generales, la metodología de los distintos proyectos surgidos hasta la fecha resulta bastante similar entre sí, fundamentalmente en lo que respecta a la fase de identificación (búsqueda) de los casos, existiendo más diferencias en el tipo de intervención dirigida al rescate, si bien a día de hoy no todos han publicado los datos referentes a esa segunda etapa (128, 190).

Para el proceso de búsqueda, la mayoría de los estudios cuentan con un diseño retrospectivo y parten de registros históricos de resultados microbiológicos que generalmente son explotados de forma manual (128, 187), siendo todos estos aspectos coincidentes con el nuestro. Algunos trabajos, sin embargo, recurren a herramientas basadas en sistemas de inteligencia artificial con aparentes buenos resultados (135). Frente a esto hemos de matizar que en nuestro estudio el proceso manual pudo evitar una infraestimación de los casos ocultos, ya que en un tercio de los pacientes no existía constancia de diagnóstico de hepatitis C como episodio en la HCE. El marco temporal para la revisión de serologías es algo más variable, abarcando frecuentemente intervalos de 4 a 8 años (128, 133, 136, 187, 192, 195) aunque otros oscilan desde los 18 meses (190) hasta los 22 años (134), con un periodo de latencia (tiempo transcurrido desde el último año de revisión de serología a la medición de indicadores) variable.

En nuestro caso fueron 1.092 las serologías positivas incluidas en un periodo de revisión de 5 años (2.009-2.011) dentro de un sector sanitario que proporciona cobertura a 307.163 habitantes (196), lo que equivale a 71 personas Anti-VHC+/100.000 habitantes/año, una cifra próxima a la referida en el estudio realizado

en un área de salud de Cáceres que cuenta con un 51% de población rural (78/100.000/año) (190). Sin embargo se encuentra algo más alejada de las descritas en otros trabajos españoles publicados recientemente, que oscilan desde 46-57/100.000/año (133, 187) hasta 89/100.000/año (128). Teniendo en cuenta que los criterios de exclusión aplicados suelen ser similares entre los distintos trabajos, al ajustar el número de serologías positivas por año y población, no tendría por qué ser esperable el baile de cifras encontrado dentro del territorio nacional. Sin que estos datos reflejen la seroprevalencia en la población, lo cierto es que dan una idea aproximada del volumen de serologías con resultado positivo que fueron solicitadas dentro de cada uno de los sectores o áreas de salud estudiados en un periodo temporal concreto.

El análisis descriptivo de los resultados obtenidos en la primera fase (identificación) refleja una composición de la muestra esperable teniendo en cuenta el perfil de sujetos españoles con VHC (82), tanto en cuanto a la edad (mediana 46 años) como a la distribución por sexo (predominio de varones, con una representación del 65,4%). Ahora bien, nuestro estudio presenta una fotografía del paciente seropositivo algo más joven que otros trabajos de afloramiento de casos perdidos (128, 184, 190). Este hecho quizá podría estar en relación con una mayor representación de población extranjera en la muestra (15,4%), que por otro lado es prácticamente equiparable a la cifra de inmigrantes residentes en nuestro sector sanitario proporcionada por el Gobierno de Aragón (14,2%) (196). Destaca, además, un menor porcentaje de monoinfectados (81,4% entre aquellos en los que el VIH había sido investigado), en comparación con el 93-95% referido en otras series (128, 195).

Si bien el diseño de nuestro trabajo no permite reflejar fielmente el efecto cohorte de nacimiento en la población al partir exclusivamente de los resultados serológicos positivos, en la parte central de la pirámide poblacional se aprecia una morfología casi superponible a los datos obtenidos anteriormente en el ámbito nacional (80, 82), aglutinando un porcentaje sustancial (82%) de seropositivos nacidos entre 1.947 y 1.979. Por contra, las diferencias existentes en los extremos de la pirámide podrían deberse a las características de nuestra muestra; con una menor representación de

personas nacidas antes de 1.946 (lo cual podría justificarse por el simple hecho de que se hubiera solicitado un menor número de serologías en ese tramo de edad), y un mayor porcentaje de población extranjera en comparación con el 2º estudio de seroprevalencia del Ministerio de Sanidad (6,4%) (82), que podría explicar un cierto incremento de la presencia de anticuerpos en las franjas de edad más jóvenes.

Sobre la procedencia de las serologías, se aprecia un menor peso de A. Primaria (46%) que en otros trabajos publicados donde esta especialidad había realizado en torno al 54% de las peticiones (184, 187). Dentro de las analíticas solicitadas desde Atención Especializada, cabe mencionar por nuestra parte la consideración de Infecciosas como servicio independiente de Medicina Interna dado su papel en el manejo de pacientes coinfectados.

En el periodo temporal estudiado (2.009-2.013), previo a la implantación del DUSP en nuestro sector, se produjo un diagnóstico subóptimo en el 26,9% de los casos, en la línea a lo descrito por el Hospital Universitario La Paz (27,5%)(128) y por otro estudio estadounidense (27%) (110), mientras que resulta algo inferior a lo reportado por el Hospital Universitario de Canarias (37,6%). En este último trabajo se identificaron como factores predictores de diagnóstico incompleto tras una serología con resultado positivo la procedencia de A. Primaria, la ausencia de historia de consumo de drogas y un escaso soporte social (133). Dentro de aquellos sujetos seropositivos en los que se había completado la etapa diagnóstica, en el 16,6% se había producido aclaramiento espontáneo y el 83,3% correspondían con infecciones crónicas (un 42,5% de las cuales ya curadas), cifras concordantes con la historia natural del virus (15, 18). A diferencia de lo descrito en el proyecto de búsqueda activa realizado en Navarra (134), no encontramos falsos positivos en nuestra muestra ya que únicamente incluimos aquellos resultados serológicos positivos confirmados mediante inmunoblot. El análisis filogenético reveló una distribución por genotipos similar a lo expuesto en la literatura (82, 184).

Se sospecha que las causas de la pérdida de pacientes son múltiples (132, 182), pero lo cierto es que ni los motivos que podrían derivar en ésta ni el grado de implicación que tanto el paciente como el propio sistema tendrían en el proceso, han sido estudiados

previamente en profundidad. En nuestro caso, la ausencia de remisión al especialista fue la causa responsable de la pérdida en el 40% de las ocasiones, mientras que la interrupción del seguimiento una vez establecida la conexión con Atención Especializada estuvo detrás del 60% restante. Exactamente los dos mismos motivos de pérdida en el sistema son los que se describen en el estudio de intervención llevado a cabo en el Hospital Universitario Virgen de la Macarena, siendo en este caso la falta de remisión al especialista la responsable del 45% de las pérdidas(187). Pese a las grandes semejanzas metodológicas que este trabajo sevillano mantiene con el nuestro, destaca un menor periodo de seguimiento de los seropositivos (inclusión de pacientes con Anti-VHC+ detectados entre 2.013-2.018, es decir; 5 años más tarde que el nuestro), lo que podría haber tenido repercusión en la prevalencia de pacientes que conforman ambos grupos al haber existido un menor espacio de tiempo para producirse la remisión al especialista y la posterior interrupción del seguimiento. Por otra parte, nuestro estudio se remonta de forma exclusiva a la era interferón, por lo que no sorprendería que la menor eficacia terapéutica y mayor número de efectos adversos de este fármaco hubiesen podido tener implicaciones en las tasas de derivación y de discontinuación el seguimiento. Quizá ambos hechos puedan justificar el mayor porcentaje de pacientes sevillanos no derivados (21,73% frente al 13,28% en nuestra muestra). Pero, siguiendo los mismos razonamientos, habría cabido esperar igualmente diferencias en la prevalencia del grupo que interrumpió el seguimiento que, sin embargo, no se detectaron (23,15% de pacientes perdidos en Sevilla y 23,70% en nuestro estudio). El resto de trabajos consultados engloban bajo la misma categoría a todos los sujetos perdidos, sin hacer tan clara distinción del problema que motiva su salida del proceso asistencial (128, 134).

El grado de participación del paciente en el escape del sistema, no fue uniforme entre los dos grupos de pacientes; un 8,7% de los que nunca llegaron a ser derivados tuvo un papel activo en el proceso, frente al 28,30% que reconoció haber tenido una implicación directa y voluntaria (abandono) dentro del grupo con interrupción del seguimiento. En este sentido nuestros resultados difieren de los reportados en un estudio de Los Ángeles publicado en 2.019 el cual apunta que, de los pacientes diagnosticados en 2.018 que no fueron remitidos al especialista, en un 44% de los

casos el criterio dependió del paciente y en el 56% restante la decisión partió del facultativo (110), aunque a la hora de interpretar estos datos habría que tener en consideración las peculiaridades de los modelos sanitarios de cada país.

Son pocos los trabajos publicados hasta la fecha sobre programas de búsqueda activa de pacientes perdidos en el sistema, pero menos son todavía los que dentro de este contexto han intentado caracterizar a estos sujetos. Estudiar los factores relacionados con la pérdida de pacientes en el sistema constituyó uno de los objetivos del presente estudio. Para ello, además de información demográfica y analítica recogida, se incluyeron como variables clínicas datos referentes a la comorbilidad psiquiátrica e historia de consumo de drogas, condiciones que con frecuencia conllevan una peor adherencia clínica y terapéutica.

Es bien conocido que el consumo de drogas inyectables es un factor de riesgo establecido para la adquisición del VHC. En nuestra muestra este antecedente constaba en el 20,3% de los seropositivos (en otras estrategias de búsqueda que facilitan estos datos este porcentaje oscila desde 14% en Los Ángeles(110) al 53% en una región del sur de Holanda que históricamente ha contado con una elevada prevalencia de PWID(182)).

Los pacientes psiquiátricos infectados por el VHC presentan una serie de peculiaridades que los convierten en un colectivo singular; como una peor adherencia al seguimiento, interacciones farmacológicas, o el frecuente consumo de sustancias (patología dual). Sobre la comorbilidad psiquiátrica (presente en el 35,1% de la muestra), se ha descrito una mayor prevalencia de infección por virus de transmisión parenteral (VHC, VHB y VIH) en pacientes con trastorno mental grave, generalmente en relación a conductas de riesgo (adicción a drogas por vía parenteral y prácticas sexuales de riesgo, principalmente) (138) y especialmente entre varones en el caso del VHC, (137), lo cual ha llevado a algunos autores a proponer la necesidad de contemplar a estos sujetos como potencial objeto de cribado sistemático de hepatitis C (140). La mayoría de estudios realizados en este ámbito engloban conjuntamente todos los trastornos mentales graves, sin diferenciar entre las distintas condiciones. Un reciente trabajo llevado a cabo en nuestro país ha sido el primero en evaluar de forma

independiente a los pacientes con psicosis no afectiva (según criterios de DSM-IV), documentando una prevalencia de viremia del 1,2% en este colectivo, una cifra 4-6 veces superior a los datos poblacionales según la encuesta nacional(82) o la cohorte Ethon (81), que afecta especialmente a menores de 40 años (140). En la actualidad se encuentra disponible la 5ª versión de la DSM (DSM-V), manual elaborado por la Asociación Americana de Psiquiatría. Sin embargo, en nuestro caso decidimos decantarnos por la última actualización de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS (CIE-11) (174) para catalogar los distintos trastornos mentales.

En cuanto a los factores relacionados con la ausencia de remisión al especialista (Digestivo o Infecciosas), nuestros resultados mostraron asociación con el año de solicitud de la serología, de tal forma que se observó un menor porcentaje de derivación para 2.009 (82,0%) que en el resto de años (derivación del 87,73%; $p=0,027$) mientras que para peticiones realizadas en el año 2.012 el porcentaje de derivación fue superior al resto de años evaluados (91,12% vs 84,94%; $p=0,017$). Esto podría deberse a una mayor concienciación durante los últimos años acerca del VHC por parte de los profesionales. La derivación también se asoció con el servicio solicitante de la serología, encontrando un menor porcentaje de remisión cuando el servicio fue A. Primaria (83,8% en comparación con A. Especializada 88,6%; $p=0,030$). Esta relación se confirma en el trabajo de Morales et al, cuyos resultados sobre la mayor derivación a partir de Atención Especializada que Primaria son coincidentes con los nuestros (133). Sin embargo no deja de ser un dato llamativo dado el importante peso de A. Primaria en el volumen de serologías solicitadas (55,6% en nuestro estudio y 70,6% reportado por Guerra et al) (187) y considerando, por otra parte, que este servicio constituye la puerta de entrada al cribado y a la Atención Especializada. Esto pone de manifiesto la necesidad urgente realizar un esfuerzo educativo en esta área con el fin de que los profesionales eleven su nivel de sospecha e implicación durante la práctica clínica. Otros servicios que se relacionaron con una menor derivación fueron Alergología (0% frente al resto de servicios 86,5%; $p=0,018$), Obstetricia (70,0% vs resto de servicios 87,0%; $p=0,004$), Oncología (50,0% vs resto de servicios 86,7%; $p=0,015$), Psiquiatría (73,9% vs resto de servicios 86,5%; $p=0,021$), UCI (54,55% vs

resto de servicios 86,72%; $p=0,010$), así como los casos en los que no fue posible esclarecer el origen de la petición (50,0% frente al resto de servicios 86,7%; $p=0,015$), si bien la repercusión que estas especialidades tendrían sobre el total de serologías solicitadas es muy inferior al de la Atención Primaria.

También encontramos asociación con el VIH, siendo mayor la remisión al especialista para los coinfectados que para los mono infectados por el VHC (97,1% vs 86,6%; $p=0,001$), quizá entendiendo el manejo VIH como una prioridad respecto al VHC por parte del resto de profesionales. La historia de consumo de drogas en nuestra muestra se asoció con mayor porcentaje de derivación frente al no consumo (90,5% vs 84,5%; $p=0,012$) y al analizar el tipo de sustancia, observamos una menor remisión cuando la droga fue el alcohol (85,8% vs frente a otras drogas 94,4%; $p=0,013$), mientras que ésta se produjo con mayor frecuencia entre los UDI (95,0% vs consumidores de otras sustancias 81,74%; $p<0,001$). Pero esta asociación, además de no llegar a confirmarse en el análisis univariante, parece constituir un aspecto de controversia tras revisar otros trabajos similares. En un estudio realizado en Los Ángeles el consumo intravenoso de drogas resultó predictor de ausencia de derivación; la probabilidad de recibir atención especializada se redujo en un 70% para UDI (110). En cambio, datos pendientes de publicación obtenidos en el estudio del Hospital Universitario Virgen de la Macarena, en Sevilla (187), sugieren una menor remisión al especialista en sujetos bajo terapia de sustitución de opiáceos (TSO). Dentro de los sujetos con patología mental, observamos una mayor derivación en personas con trastorno de ansiedad que con otro tipo de trastorno (92,6% vs 84,4%; $p=0,032$) y menor remisión entre aquellos con un trastorno psicótico primario que con un diagnóstico alternativo (71,4% vs 90,1%; $p<0,001$).

De todas las variables mencionadas, solo esta última (existencia de un trastorno psiquiátrico), junto con la nacionalidad extranjera, emergieron del análisis multivariante como factores independientes de ausencia de derivación a Atención Especializada; de forma que los pacientes inmigrantes presentaban un riesgo triplicado (OR: 3,68) frente a los españoles de no ser remitidos al especialista, y en el caso de los seropositivos con diagnóstico de esquizofrenia este riesgo llegaba a quintuplicarse (OR:

5,52) en comparación con pacientes con otro tipo de trastorno mental, hechos que atribuimos a una mayor dificultad de acceso al sistema sanitario en relación con factores culturales, lingüísticos y/o legales en el caso de la población extranjera, y a los efectos adversos neuropsiquiátricos de la era interferón en el segundo caso.

Dentro de aquellos pacientes derivados previamente al especialista, los sujetos que perdieron el seguimiento tenían una edad inferior a aquellos que no lo interrumpieron (mediana 44 años vs 47 años; $p=0,003$) y este hecho (interrupción) resultó más frecuente entre extranjeros que españoles (40,15% vs 20,94%; $p<0,001$). Sin embargo, las variables demográficas que en el análisis multivariante se posicionaron como factores independientes de pérdida del seguimiento fueron el sexo masculino (con 41% más de probabilidad de discontinuar el seguimiento que las mujeres; OR: 1,41) y la nacionalidad extranjera (riesgo duplicado frente a los españoles; OR 2,80). La discontinuación del seguimiento fue un hecho más infrecuente entre coinfectados por VHC/VIH (15,2%) que en monoinfectados por VHC (25,6%; $p=0,016$) y, el porcentaje de interrupción fue superior entre aquellos sujetos valorados en alguna ocasión previa por Psiquiatría que los que no contaban con dicho antecedente (29,6% vs 21,7%; $p=0,002$), resultados que igualmente se vieron reforzados en el modelo multivariante; existiendo un 85% más de probabilidad de pérdida en aquellos sujetos con valoración previa por Psiquiatría (OR: 1,85), mientras que la coinfección por VIH emergió como predictor positivo de adherencia (OR: 0,55), lo que podría estar en relación con el estrecho control ambulatorio al que suelen estar sometidos los pacientes coinfectados, sumado quizá a una mayor percepción de enfermedad. Aunque pendiente de ser publicados, el mismo estudio andaluz mencionado previamente (187) también encontró asociación con la nacionalidad y patología mental, detectando más interrupciones entre extranjeros y pacientes con comorbilidad psiquiátrica, en la línea de lo descrito por nosotros.

El estudio comparativo entre los dos grupos principales permitió perfilar las características de los no derivados y aquellos con pérdida de seguimiento. Los primeros presentaron una mayor edad (mediana 47 años vs 44 años; $p=0,017$), y en ellos la coinfección VIH/VHC y la historia de consumo de drogas se dieron con menor

frecuencia que entre los segundos (VIH/VHC: 2,76% vs 9,17%; $p=0,001$, y drogas: 22,1% vs 38,1%; $p=0,002$). Al analizar el tipo de sustancia, entre los que no habían sido derivados se encontraron más consumidores de alcohol (68,7% vs 44,6% en el grupo con interrupción; $p=0,034$) y entre los que habían interrumpido el seguimiento existía mayor proporción de UDI (68,7% vs 34,4% de UDI en el grupo de no derivados; $p=0,002$). Sin embargo, al comparar los dos grupos a estudio en el análisis multivariado, solo la edad se posicionó como factor independiente, siendo ésta superior entre los no derivados (media $49,7 \pm 16,3$ vs $45,9 \pm 13,2$ años), de modo que al aumentar la edad se observó que la probabilidad de pérdida de seguimiento disminuía en un 8% (OR 0,92).

Adentrándonos ya en la propia intervención dirigida la captación de los pacientes, es en esta fase donde se encuentran las diferencias más sustanciales entre el diseño de los distintos trabajos consultados: grado de implicación a Atención Primaria, vía de comunicación escogida o número de intervenciones realizadas, si bien no todos los autores matizan estos aspectos (136, 187).

En la mayoría de ellos, al igual que en el nuestro, la comunicación se establece directamente con el paciente (128, 136, 182, 187, 188), siendo excepcional recurrir al médico de Atención Primaria para involucrarle como intermediario del proceso (134). Probablemente esta decisión se base en las peculiaridades y problemas que sacuden a este nivel asistencial como la frecuente rotación de personal y la sobrecarga laboral, que quizá podrían suponer un menor impacto de las medidas llevadas a cabo. Aunque lo cierto es que, cuando se incluye al médico de A. Primaria como pieza clave del grupo de intervención, parece obtenerse una respuesta satisfactoria(134).

Las vías de comunicación utilizadas hasta la fecha en los programas de búsqueda activa han sido la telefónica y/o correo postal, bien de forma alternativa (182, 188, 189) o complementaria (128, 134). En este sentido, un reciente trabajo canario comparó las tasas de respuesta en función del tipo de contacto al que habían sido aleatorizados los pacientes perdidos (telefónico, hasta en 3 ocasiones, o envío de carta), describiendo un mayor contacto por correo postal (89%) que por teléfono (43,3%), lo que llevó a los autores a afirmar que la carta era una vía de comunicación más eficaz (188). Además se obtuvo un 45,5% de presencialidad en consultas para los contactados por teléfono

frente al 24,2% de los sujetos contactados por carta (188). Sin embargo, se había partido de la suposición de que todas aquellas cartas no devueltas (89%) habrían alcanzado su destino algo que, al igual que en nuestro estudio, no puede asegurarse al tratarse de un medio de comunicación indirecto donde únicamente la existencia de una respuesta por parte del receptor permitiría confirmar la recepción del mensaje, es decir; cabe la posibilidad de que nuestra tasa de respuesta global (53,57%) esté infraestimada. Para evaluar la eficiencia de ambas estrategias, los mismos autores analizaron la ratio de contactos necesarios (nº de llamadas y envío de cartas) para lograr que un paciente acudiese a la consulta; y este cociente resultó superior en el caso de la vía telefónica (11:1) que para el correo postal (4:1, OR 3,03), concluyendo que ésta última estrategia sería más eficiente que la primera(188). En nuestro caso, la vía de comunicación escogida en el diseño inicial del estudio fue el correo postal, si bien posteriormente se decidió recurrir de forma adicional a la telefónica en un último intento de contacto con aquellos pacientes virémicos que no hubiesen respondido al método de invitación convencional, objetivo que se logró con el 23,1% (6/26) de los sujetos. Nuestra experiencia indica, por tanto, que ambas estrategias (correo postal y teléfono) utilizadas de forma conjunta podrían ser útiles en la captación de pacientes.

Al desglosar la respuesta por grupos de pacientes encontramos que, contrariamente a lo ocurrido en el estudio de Sevilla, los no derivados respondieron más que aquellos con interrupción del seguimiento (64,0% vs 47,1%; $p=0,031$). Otra característica del perfil de paciente respondedor a la intervención por carta fue la edad; más avanzada (mediana 46,00 años) que los no respondedores (44,0 años; $p=0,014$). Y, aunque no se alcanzó la significación estadística, se observó un mayor porcentaje de respuesta entre mujeres que hombres (55,1% vs 52,7%; $p=0,872$) en la línea de lo descrito anteriormente (82, 134, 181), así como entre españoles (55,5%) que extranjeros (46,3%; $p=0,386$).

En cuanto a la forma de llevar a cabo la respuesta encontramos que, de la dos vías de comunicación de retorno ofrecidas; telefónica y email, la primera fue escogida con mayor frecuencia por ambos grupos de pacientes. Resultó llamativo que el contacto presencial (sin citación previa) surgiera como iniciativa de los propios pacientes, siendo

especialmente notable en el grupo de no derivados, donde el 14% de ellos decidió recurrir de forma espontánea a este tipo de contacto.

Los resultados obtenidos en la tercera y última fase de nuestro estudio (reincorporación de los pacientes captados al circuito asistencial) revelaron que, entre aquellos que completaron el diagnóstico virológico, el 65,6% presentaba infección activa, superior al 49,5% descrito por Cimavilla et al. en su programa de búsqueda activa(136). El porcentaje de virémicos resultó significativamente mayor en el grupo con interrupción del seguimiento (75,9%) que en de no derivados (48,9%; $p= 0,007$), coincidiendo así con lo reportado por el Hospital Virgen de Macarena (80% y 40% respectivamente). Estos datos refuerzan la necesidad de incorporar herramientas que eviten estas pérdidas, como el DUSP o sistemas de alertas electrónicas.

En cuanto a las encuestas realizadas, el 84,3% de los que respondieron a la intervención era conocedor de su estado serológico y/o infección por el VHC antes de decidir participar en el programa, una proporción superior a la reportada (50,3%-76,7%) en programas de cribado (181, 195, 197) o encuestas nacionales(198), lo cual tiene sentido si tenemos en cuenta que más de la mitad de nuestra muestra estaba compuesta por sujetos que habían acudido previamente al especialista, estando muy probablemente informados de su situación.

La frecuencia de exposición entre los encuestados a los distintos mecanismos de transmisión del virus situó a los procedimientos médicos como la ruta más común (48,19%), seguida del consumo de drogas inyectables (37,35%), cocaína (16,87%) y realización de tatuajes (16,87%). No obstante, el consumo de drogas supondría en su conjunto (inyectables e inhaladas), la vía de adquisición más frecuente (referido por el 54,22% de los entrevistados). Cabe destacar que en nuestro cuestionario, a diferencia de otros (82), se recogió el marco temporal para todos los procedimientos médicos investigados (trasfusiones anteriores a 1.990 e intervenciones quirúrgicas previas a 1.975). Por tanto, la existencia de ambos antecedentes podría constituir un riesgo real de adquisición de la infección. En el caso del antecedente autorreferido de transfusión (26,5% de los pacientes), este se encuentra dentro del rango proporcionado en otros estudios (12-47,6%) (181, 195). Por otro lado, la encuesta no recogió otros factores de

riesgo claramente establecidos, como las inyecciones terapéuticas inseguras, por lo que la asociación de los mecanismos de transmisión de origen iatrogénico con la infección del VHC podría estar infraestimada. También podrían haberse infraestimado los mecanismos de transmisión relacionados con prácticas o situaciones de riesgo socialmente menos aceptables, como el consumo de drogas o las relacionadas o las prácticas sexuales de riesgo, teniendo en cuenta por un lado que la procedencia de centros penitenciarios fue uno de los criterios de exclusión aplicados y, por otro; que no siempre se dieron las condiciones para disponer de un ambiente apropiado de cara a la formulación de preguntas íntimas o de contenido sensible (presencia de acompañantes en muchas de las ocasiones en las que la encuesta se realizó de forma presencial). Aun así, un 37,35% reconoció consumo de drogas inyectables y un 16,9% drogas inhaladas, unas cifras bastante próximas a las referidas en otras publicaciones (134, 181). Un 10,8% mencionó el ámbito doméstico como posible fuente de contagio. Sin embargo, teniendo en cuenta la baja eficiencia de la transmisión intrafamiliar y que la mayoría de estos antecedentes incluían a la pareja o cónyuge, este dato podría constituir un sesgo de información y encubrir otro tipo de vía, como la sexual. Un 12% de los encuestados no proporcionó ninguno de los antecedentes propuestos frente al 40-70% referido por otros autores (134, 195), unas cifras considerablemente elevadas por otro lado que, de ser ciertas, podrían poner en cuestión la utilidad del cribado basado en factores de riesgo.

La ausencia de programas de afloramiento en nuestro medio que incorporen una evaluación del nivel de conocimientos en los pacientes sobre el VHC, hace necesario recurrir en ocasiones a encuestas poblacionales con las que poder comparar los resultados obtenidos. Esta parte del trabajo reveló dos aspectos fundamentales. Por un lado, si partimos de lo referido en el informe de percepción social de la hepatitis C (basado en los resultados de un cuestionario telefónico realizado en 2.016 a más de 1.500 personas mayores de 18 años), el grado de desconocimiento en nuestros pacientes sobre la existencia de la hepatitis C es muy inferior (2,9%) al de la población general (33%), un hecho esperable teniendo en cuenta que nuestra muestra estaba constituida por sujetos perdidos en el sistema. Por otro lado, el nivel de conceptos

relativos a la historia natural de la enfermedad y a los mecanismos de transmisión del virus es más pobre. Menos de un 60% de la muestra era conocedor de la evolución de la enfermedad, frente al 71-75% reportado en el informe previamente mencionado y en una encuesta realizada en Egipto a pacientes virémicos (191, 199). Respecto a las vías de transmisión, varias publicaciones españolas y extranjeras describen, en términos globales, un nivel de conocimiento insatisfactorio tanto entre la población general (191, 198) como entre pacientes virémicos (199). Coincidiendo con las encuestas egipcia y estadounidense (198, 199), la vía sexual y la vertical fueron las menos conocidas por nuestra población. Así mismo, detectamos una percepción errónea del contacto físico como posible mecanismo de transmisión en un 30% de los casos, algo ya descrito en otros trabajos con una frecuencia similar (191, 198, 199), lo que podría derivar en actitudes estigmatizadoras a nivel social. Las variables sociodemográficas asociadas a un mayor conocimiento sobre el VHC en anteriores publicaciones habían sido la edad inferior a 60-65 años, el sexo femenino y un mayor nivel educativo (191, 198-200). Nosotros no hemos llegado a confirmar estos resultados pero sí que encontramos asociación, en cambio, entre la existencia de valoración previa por el especialista y el grado de conocimientos sobre el VHC, de tal forma que éste último fue superior en el grupo con pérdida de seguimiento que entre los no derivados. Este dato nos indica que el contacto con el especialista mejora los conocimientos del paciente sobre la enfermedad. En otros trabajos también se han obtenido resultados semejantes, relacionando el estado serológico, duración de la infección, frecuentación al especialista y tratamiento antiviral previo con el nivel de conocimientos acerca del VHC (198-201).

Tras nuestra experiencia con un programa de búsqueda activa de pacientes perdidos en el sistema, ponemos sobre la mesa dos grandes retos detectados. Sin duda, en primer lugar, debemos destacar la imposibilidad de contactar con todos los pacientes perdidos; bien por resultar inicialmente ilocalizables, por existir devolución de correspondencia o simplemente por no haber obtenido respuesta. Estas tres situaciones ya han sido descritas en anteriores publicaciones con frecuencias prácticamente idénticas a las nuestras (134, 181, 182, 187, 188).

El segundo gran obstáculo detectado se produjo en la última fase del estudio (reintroducción en el circuito asistencial) y consistió en las nuevas pérdidas detectadas a lo largo de la cascada de atención, relacionadas en su mayoría con el abandono voluntario del paciente tras su recaptación. Decidimos estudiar este fenómeno encontrando asociación entre la adherencia y la edad (mediana 40 años para los que abandonaron frente a 45 años para los que continuaron el seguimiento; $p=0,006$), nacionalidad extranjera (65,2% de adherencia frente al 83,8% en españoles; $p=0,045$) y la dependencia a benzodiazepinas (0% de adherencia frente al 83,1% en no consumidores de estas sustancias; $p=0,001$), por lo que no parece que este perfil sea suponerponible al del paciente con pérdida de seguimiento. Curiosamente no encontramos asociación entre la adherencia tras el rescate y el antecedente de interrupción ni tampoco con la existencia de comorbilidad psiquiátrica, colectivo en el que, por otra parte y a diferencia de otras publicaciones, tampoco se demostró una menor efectividad terapéutica con AAD (142, 202).

Aunque esto no había sido objeto de análisis en anteriores publicaciones, lo cierto es que las pérdidas a lo largo de la cadena de recuperación se han descrito de forma prácticamente constante en este tipo de trabajos (134, 182, 187). De cara a analizar este problema en futuros estudios, sería interesante considerar que en la era de los nuevos AAD y en el contexto de estrategias de afloramiento diseñadas expresamente para el rescate de los pacientes, la falta de adherencia actual podría estar más en relación con un papel activo por parte del paciente que con la existencia de brechas o fisuras a nivel del proceso asistencial.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones. Una de las principales es su naturaleza retrospectiva, con la consiguiente repercusión que ello puede acarrear sobre las fuentes primarias de información; haciendo obligado contemplar la posibilidad de haber incurrido en sesgos de selección de la muestra a partir de la HCE. Aquí también entran en juego otras barreras inherentes al uso del soporte electrónico para la obtención de datos, pues es importante resaltar la limitación de la historia clínica como único método para confirmar un diagnóstico previo de VHC, en especial los realizados dentro sistema de sanidad penitenciario en el ámbito de la atención

privada (82). En este sentido, los pacientes perdidos pertenecientes a aquellas mutualidades o seguros privados que prestan asistencia sanitaria fuera del Régimen General de la Seguridad Social habrían quedado excluidos.

Por otro lado, hemos de tener en consideración que la HCE de Aragón comenzó a implantarse en el año 2.016, por lo que es posible que el volcado de la información clínica antigua no se haya realizado de forma completa. Además, su ámbito de aplicación autonómico hace que existan barreras para el acceso a la información a nivel interterritorial. Ambos factores podrían explicar la existencia de sujetos con RVS dentro del grupo de pacientes catalogados inicialmente (según la HCE) como no derivados o con interrupción del seguimiento; bien porque fueron tratados años atrás y dicha información no constaría en un registro digital o bien porque habrían recibido asistencia en otra comunidad autónoma. Por otro lado, al tratarse de un diseño retrospectivo, la relación temporal puede ser difícil de evaluar. En este aspecto, no fue posible discernir el consumo activo entre aquellos sujetos con historia de abuso de drogas en la HCE, así como tampoco podemos asegurar, por ejemplo, que la investigación de la coinfección VIH/VHC precediera en todos los casos a la derivación del paciente a Atención Especializada.

Una desventaja añadida del uso de la HCE fue la dificultad para recopilar datos sobre el soporte social y nivel económico, así como la imposibilidad de identificar a los colectivos más vulnerables, como las personas sin techo, información adicional que indudablemente habría resultado de gran relevancia. Pudo darse también una inadecuada actualización de los datos identificativos (domicilio y teléfono), impidiendo el contacto con el paciente durante la fase de intervención y/o incurriendo en una interpretación errónea de la ausencia de respuesta tras el envío de carta.

Otra posible debilidad de nuestro estudio sería el hecho de estar limitado a un único sector sanitario, aunque por otro lado consideramos que la muestra fue lo suficientemente amplia y representativa de la población como para poder extrapolar los resultados a otros territorios que cuenten con características epidemiológicas y organización sanitaria similar.

Por último, asumimos que la exclusión de las serologías procedentes de instituciones penitenciarias puede haber producido una infrarrepresentación de algunos colectivos de elevado riesgo para la infección por VHC como son los UDI y HSH, si bien no parece haber tenido una repercusión significativa ya que, al menos las PQID, parecen estar suficientemente presentes en nuestra muestra (20,3% según datos de la HCE y 37% según la información proporcionada por los encuestados).

Pero en la otra cara de la moneda, son también varias las fortalezas que posee nuestro trabajo. Al igual que en otros programas de búsqueda activa, nos hemos aproximado a la prevalencia real del problema y el rescate de pacientes ha permitido completar el diagnóstico en aquellos casos en los que previamente hubiese quedado incompleto, identificar a los sujetos con infección activa y ofrecerles tratamiento. Además, en comparación con otras estrategias de afloramiento, hemos dado un paso más allá. Y es que, a partir de un tamaño muestral considerable, hemos caracterizado a los sujetos perdidos en el sistema y explorado el problema desde la perspectiva del paciente, resultando un proyecto ambicioso que ha contribuido a disminuir el grado de incertidumbre en este campo.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes que escapan al sistema constituyen un problema de gran envergadura en nuestro medio, donde uno de cada tres seropositivos se encuentra perdido a lo largo de la cascada de cuidados del VHC.
2. La nacionalidad extranjera y los antecedentes psiquiátricos son los factores más importantes relacionados tanto con la ausencia de derivación como con la pérdida de seguimiento.
3. Los pacientes coinfectados por el VIH muestran una mayor adherencia al seguimiento con el especialista, con tasas inferiores de pérdida de seguimiento que los pacientes mono infectados.
4. Nuestros resultados permiten caracterizar un perfil de paciente perdido en el sistema por ausencia de remisión al especialista distinto de aquel con interrupción del seguimiento. Las diferencias fundamentales entre estos dos grupos son la edad y el consumo de drogas.
5. Casi la mitad de los pacientes no respondieron a las estrategias de afloramiento, aunque la tasa de recuperación fue mayor en el grupo de pacientes no derivados que en el de pérdida de seguimiento.
6. Una quinta parte de los pacientes recuperados abandonan de nuevo a lo largo del proceso de recuperación, siendo estos pacientes más jóvenes y con consumo activo de benzodiazepinas.
7. Casi la mitad de los pacientes recuperados con infección activa están en fases avanzadas de la enfermedad.
8. La intervención dirigida al rescate es una estrategia altamente rentable; ya que nos ha permitido la detección de 20,8 sujetos virémicos/100.000 habitantes y la curación del 70,2% de los rescatados. Por lo que proyectos de recuperación de pacientes perdidos como el nuestro, tienen un impacto clínico indiscutible al contribuir en la erradicación de la infección y disminuir la carga futura de la enfermedad.

9. El nivel de conocimientos sobre el VHC en los pacientes infectados, tanto a nivel general como de la propia afectación, es insatisfactorio.
10. La aceptación por parte de los pacientes del proyecto de afloramiento fue muy elevada aunque es necesario establecer estrategias para mejorar la adherencia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;;244(4902):359-62.
2. da Silva MS, Junqueira DM, Baumbach LF, Cibulski SP, Mósena ACS, Weber MN, et al. Comprehensive evolutionary and phylogenetic analysis of Hepacivirus N (HNV). *J Gen Virol*. 2018 07;99(7):890-6.
3. Koutsoudakis G, Fornis X, Pérez-Del-Pulgar S. [The molecular biology of hepatitis C virus]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 April;36(4):280-93.
4. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Jun;5(6):453-63.
5. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky J. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004 January;39(1):5-19.
6. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005 Oct;42(4):962-73.
7. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014 January;59(1):318-27.
8. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. [cited Septiembre 2019]. Available from: https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification.
9. Fornis X, Martínez-Bauer E, Feliu A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2005 Jan;41(1):115-22.
10. Alter MJ. HCV routes of transmission: what goes around comes around. *Semin Liver Dis*. 2011 Nov;31(4):340-6.
11. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
12. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol*. 2006 Oct;45(4):607-16.
13. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018.

14. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):93.
15. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2014;61(1):S58-68.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2013;60(2):392-420.
17. Zhou B, Cai GFF, Lv HKK, Xu SFF, Wang ZTT, Jiang ZGG, et al. Factors Correlating to the Development of Hepatitis C Virus Infection among Drug Users-Findings from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 07 02;16(13).
18. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2016.
19. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Hepatitis C among drug users in Europe: epidemiology, treatment and prevention. Luxembourg: EMCDDA Insights 23, Publications Office of the European Union; 2016.
20. Global status report on blood safety and availability 2016. Geneva: World Health Organization; 2017.
21. Lieshout-Krikke RW, Zaaijer HL, van de Laar, Thijs J. W. Predonation screening of candidate donors and prevention of window period donations. *Transfusion*. 2015 February;55(2):373-8.
22. Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. *World J Gastroenterol*. 2014 -3-21;20(11):2948-54.
23. World Health Organization. WHO Guideline on the Use of Safety-Engineered Syringes for Intramuscular, Intradermal and Subcutaneous Injections in Health Care Settings. Geneva: World Health Organization; 2016.
24. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000 March 11;355(9207):887-91.
25. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Apr 22;340(16):1228-33.
26. Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJF. The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings. *Int J STD AIDS*. 2004 January;15(1):7-16.
27. Pépin J, Abou Chakra CN, Pépin E, Nault V. Evolution of the global use of unsafe medical injections, 2000-2010. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e80948.
28. Pépin J, Abou Chakra CN, Pépin E, Nault V, Valiquette L. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000-2010. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99677.

29. Jadoul M, Berenguer MC, Doss W, Fabrizi F, Izopet J, Jha V, et al. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney International*. 2018 Oct;94(4):663-73.
30. Garthwaite E, Reddy V, Douthwaite S, Lines S, Tyerman K, Eccles J. Clinical practice guideline management of blood borne viruses within the haemodialysis unit. *BMC Nephrol*. 2019 October 28;20(1):388.
31. Work Group, Kdigo Hepatitis C. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2018 Oct 1;8(3):91-165.
32. Nguyen DB, Gutowski J, Ghiselli M, Cheng T, Bel Hamdounia S, Suryaprasad A, et al. A Large Outbreak of Hepatitis C Virus Infections in a Hemodialysis Clinic. *Infection control and hospital epidemiology*. 2016 Feb;37(2):125-33.
33. Bronowicki J, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L, et al. Patient-to-Patient Transmission of Hepatitis C Virus during Colonoscopy. *The New England Journal of Medicine*. 1997 Jul 24;337(4):237-40.
34. Mahboobi N, Porter SR, Karayiannis P, Alavian S. Dental treatment as a risk factor for hepatitis B and C viral infection. A review of the recent literature. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2013 Mar;22(1):79-86.
35. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000 July 26;284(4):450-6.
36. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, Yamazaki C, Okamoto H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology*. 1992 Nov;16(5):1109-14.
37. Hernandez MD, Sherman KE. HIV/HCV Coinfection Natural History and Disease Progression, A Review of The Most Recent Literature. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 -11;6(6):478-82.
38. Murray JM, Law MG, Gao Z, Kaldor JM. The impact of behavioural changes on the prevalence of human immunodeficiency virus and hepatitis C among injecting drug users. *Int J Epidemiol*. 2003 /10/01;32(5):708-14.
39. Saleem Kamili, Kris Krawczynski, Karen McCaustland, Xiaofang Li, Miriam J. Alter. Infectivity of Hepatitis C Virus in Plasma After Drying and Storing at Room Temperature. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2007 Apr 16;28(5):519-24.
40. Thorpe LE, Ouellet LJ, Hershov R, Bailey SL, Williams IT, Williamson J, et al. Risk of Hepatitis C Virus Infection among Young Adult Injection Drug Users Who Share Injection Equipment. *Am J Epidemiol*. 2002 /04/01;155(7):645-53.
41. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Monogamous Heterosexual Couples: The HCV Partners Study. *Hepatology*. 2013 -3;57(3):881-9.

42. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, et al. Evidence of a large, international network of international hepatitis C virus transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009 -5;136(5):1609-17.
43. van de Laar, Thijs JW, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS*. 2010 July 31st;;24(12):1799.
44. Fairley CK, Prestage G, Bernstein K, Mayer K, Gilbert M. 2020, sexually transmissible infections and HIV in gay, bisexual and other men who have sex with men. *Sex Health*. 2017 - 2;14(1):1-4.
45. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2002 November;36(5 Suppl 1):106.
46. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014 Sep 15;;59(6):765-73.
47. Mok J, Pembrey L, Tovo P, Newell M. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2005 Mar;90(2):F156-60.
48. Pott H, Theodoro M, de Almeida Vespoli J, Senise JF, Castelo A. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 May;224:125-30.
49. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. International journal of infectious diseases. *International journal of infectious diseases*. 1996;14(11):e928-40.
50. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff, Maarten Schim, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014 -1;59(1):109-20.
51. Watanabe H, Saito T, Shinzawa H, Okumoto K, Hattori E, Adachi T, et al. Spontaneous elimination of serum hepatitis C virus (HCV) RNA in chronic HCV carriers: a population-based cohort study. *J Med Virol*. 2003 Sep;71(1):56-61.
52. Thein H, Yi Q, Dore G, Krahn M. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008 August 1;;48:418-31.
53. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterology clinics of North America*. 2015 Dec;44(4):717-34.
54. Kumar M. Natural history of HCV infection. *Hepatology International*. 2012(6):684-95.
55. Sterling RK, Contos MJ, Smith PG, Stravitz RT, Luketic VA, Fuchs M, et al. Steatohepatitis: Risk factors and impact on disease severity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology*. 2008 Apr;47(4):1118-27.

56. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001 Jun;33(6):1358-64.
57. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):1856-62.
58. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):908-14.
59. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: An overview. *World J Gastroenterol*. 2015 -2-28;21(8):2269-80.
60. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Ferverza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 08 02;4(1):11.
61. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver Int*. 2016 05;36(5):621-7.
62. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2007 Mar;16(1):65.
63. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2016;150(1):145,155.e4.
64. Centre for Disease Analysis. Web Annex B. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by World Health Organization region, 2015. In: *Global hepatitis report 2017*.
65. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 November;61(1 Suppl):45.
66. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Feb;17(2):107-15.
67. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013 April;57(4):1333-42.
68. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;2(3):161-76.
69. World Health Organization. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017. Report No.: 33.

70. Chaabna K, Cheema S, Abraham A, Alrouh H, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Systematic overview of hepatitis C infection in the Middle East and North Africa. *World journal of gastroenterology*. 2018 Jul 21;;24(27):3038-54.
71. OECD/European Union. *Indicators of Immigrant Integration 2015: Settling In*, Paris: 2015.
72. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 January;61(1):77-87.
73. Murphy DG, Willems B, Deschênes M, Hilzenrat N, Mousseau R, Sabbah S. Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *J Clin Microbiol*. 2007 April;45(4):1102-12.
74. Hedskog C, Parhy B, Chang S, Zeuzem S, Moreno C, Shafran SD, et al. Identification of 19 Novel Hepatitis C Virus Subtypes-Further Expanding HCV Classification. *Open Forum Infect Dis*. 2019 March;6(3):ofz076.
75. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016 September 14;;22(34):7824-40.
76. European Centre for Disease Prevention and Control. *Hepatitis C. Annual epidemiological report for 2017*. Stockholm: ECDC; 2019; .
77. European Centre for Disease Prevention and Control. *Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA*. Stockholm: ECDC; 2016.
78. European Centre for Disease Prevention and Control. *Epidemiological assessment of hepatitis Band C among migrants in the EU/EEA*. Stockholm: ECDC; 2016; .
79. Real Decreto 1854/1993, de 22 de octubre, por el que se determina con carácter general los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y bancos de sangre, .
80. Bruguera M, Forn X. [Hepatitis C in Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Jun 17;;127(3):113-7.
81. Crespo J, Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llorca J, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in a country with universal access to direct-acting antiviral agents: Data for designing a cost-effective elimination policy in Spain. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020;27(4):360-70.
82. 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.; .
83. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017 12;5(12):e1192-207.

84. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais DD, Hagan H, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1215-24.
85. Wirtz AL, Yeh PT, Flath NL, Beyrer C, Dolan K. HIV and Viral Hepatitis Among Imprisoned Key Populations. *Epidemiologic reviews*. 2018 Jun 1,;40(1):12-26.
86. Peña-Orellana M, Hernández-Viver A, Caraballo-Correa G, Albizu-García CE. Prevalence of HCV risk behaviors among prison inmates: tattooing and injection drug use. *J Health Care Poor Underserved*. 2011 Aug;22(3):962-82.
87. Papaluca T, McDonald L, Craigie A, Gibson A, Desmond P, Wong D, et al. Outcomes of treatment for hepatitis C in prisoners using a nurse-led, statewide model of care. *J Hepatol*. 2019 May;70(5):839-46.
88. Alter HJ. HCV natural history: the retrospective and prospective in perspective. *J Hepatol*. 2005 October;43(4):550-2.
89. POLARIS OBSERVATORY [Internet]. [cited 29 enero 2020]. Available from: <https://cdfound.org/polaris/>.
90. Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo LM, Alonso S, Fernández-Bolaños A, Gutiérrez ML, Hidalgo-Vega Á, et al. Labour productivity losses caused by premature death associated with hepatitis C in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;27(6):631-7.
91. Berenguer M, de la Rosa Rodríguez, Gloria, Domínguez-Gil B. Significant impact of new oral therapies against HCV on the waiting list for liver transplantation in Spain. *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):966-8.
92. ONT. Registro Español de Trasplante Hepático. Informe de resultados. 2016.
93. Crespo J, Albillos A, Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, Hernández-Guerra M, Serrano T, Turnes J, Acín E, et al. Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterología y Hepatología*. 2019 /11/01;42(9):579-92.
94. Crespo G, Trota N, Londoño MC, Mauro E, Baliellas C, et al. Impacto de los nuevos antivirales directo en la supervivencia y composición de la lista de espera de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(Espec Congr 1):17.
95. HIV Atlas. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2018 [Internet]. [cited febrero 2020]. Available from: <https://hepatitis.ihme.services/>.
96. Hepatitis C. World Health Organ. [Internet]. [cited 1 febrero 2020]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
97. World Health Organization. Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: A Strategy for Global Action. 2011.

98. Resolution WHA63.18. Viral hepatitis. In: Sixty-third World Health Assembly, Geneva, 17–21 May 2010. Resolutions and decisions, annexes. Geneva: 2010.
99. Resolution WHA67.6. Hepatitis. In: Sixty-seventh World Health Assembly. Geneva, 19–24 May 2014. Resolutions and decisions, annexes. Geneva: 2014.
100. UN General Assembly. Transforming our world : the 2030 Agenda for Sustainable Development. 2015.
101. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016–2021. Geneva: World Health Organization; 2016.
102. Razavi H, Sanchez-Gonzalez Y, Pangerl A, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination: estimating the year countries will achieve the World Health Organization elimination targets. International Liver Congress; Viena: ; April 2019.
103. Razavi H, Gonzalez YS, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. Liver International; n/a(n/a).
104. Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC). Secretaría General de Sanidad y Consumo Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2015.
105. Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC). Actualización de la línea estratégica 2. Secretaría General de Sanidad y Consumo Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2017.
106. Ministerio de Sanidad y Política Social. Documento marco sobre cribado poblacional. 2010.
107. Ministerio de Sanidad. El Ministerio de Sanidad reitera su compromiso de avanzar hacia la eliminación de la hepatitis C. 2019.
108. Gobierno de Aragón. Dirección General de Asistencia Sanitaria. PLAN PARA LA ELIMINACION DE LA HEPATITIS C EN ARAGON. ; 2019.
109. Grebely J, Bruggmann P, Treloar C, Byrne J, Rhodes T, Dore GJ. Expanding access to prevention, care and treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs. Int J Drug Policy. 2015 Oct;26(10):893-8.
110. Saab S, Challita YP, Najarian LM, Guo R, Saggi SS, Choi G. Hepatitis C Screening: Barriers to Linkage to Care. Journal of Clinical and Translational Hepatology. 2019 Mar 28;7(X):1-6.
111. Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ, Sabater E, Esteban R. Healthcare value of implementing hepatitis C screening in the adult general population in Spain. PloS one. 2018;13(11):e0208036.
112. Cuadrado A. et al. Diseño y costo efectividad de una política de eliminación del VHC basada en un estudio epidemiológico actualizado (cohorte Ethon). . 2018;41(Esp Congr 1):4-5.

113. Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. 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 Dec;109(12):809-17.
114. Coward S, Leggett L, Kaplan GG, Clement F. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: a systematic review of economic evaluations. *BMJ Open.* 2016 /09/01;6(9):e011821.
115. Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MA, Sabater E, Esteban R. El cribado y tratamiento del virus de la hepatitis C en la población general española entre 20 y 79 años de edad es coste-efectivo. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(Espec Congr1):96.
116. Cabezas J, García F, Calleja JL, Buti M, Molero García JM, et al. Fundamentos para aplicar una estrategia de cribado poblacional de la hepatitis C en España. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(7):64-70.
117. Ghany MG, Marks KM, Morgan TR, Wyles DL, Aronsohn AI, Bhattacharya D, et al. Hepatitis C Guidance 2019 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2019 Dec 09,.
118. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018 08;69(2):461-511.
119. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2018 10 30;67(10):1477-92.
120. Centers for Disease Control and Prevention, (CDC). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013 May 10;62(18):362-5.
121. Health Protection Scotland. Scotland's Hepatitis C Action Plan: Achievements of the First Decade and Proposals for a Scottish Government Strategy (2019) for the Elimination of both Infection and Disease. Taking Advantage of Outstanding New Therapies .
122. PWC. How to implement a Comprehensive Plan For Hepatitis C in Spain Identifying the key success factors.
123. A Pan-Canadian Framework for Action: Reducing the Health Impact of Sexually Transmitted and Blood-Borne Infections in Canada by 2030.
124. Australian Government, Department of Health. Fifth National Hepatitis C Strategy 2018–2022. 2018.
125. Campaña de Hepatitis C [Internet]. []. Available from: <https://www.riojasalud.es/ciudadanos/catalogo-multimedia/digestivo/campana-hepatitis-c>.
126. Servicio Cántabro de Salud. ESTRATEGIA PARA LA ELIMINACIÓN DE LA HEPATITIS C EN CANTABRIA. Primera ed. ; 2019.

127. COMISIÓN PARA LA ELABORACIÓN DEL PLAN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA HEPATITIS C EN CATALUÑA. PLAN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA HEPATITIS C EN CATALUÑA. 2018.

128. Andaluz I, Arcos MM, Montero MD, Castillo P, Martín-Carbonero L, et al. Pacientes con hepatitis C perdidos en el sistema: aspectos éticos-legales y resultados de su búsqueda. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(7):532-7.

129. Ministerio de Sanidad. Guía de cribado de la infección por el VHC. 2020 Julio.

130. Hill AM, Khan A, Nath S. "Diagnostic Burn-out" for Hepatitis C: when will countries run out of diagnosed people to treat with DAAs? *Hepatology.* 2017;6(Suppl 1):522.

131. Hill AM, Khan A, Simmons B, Riveiro M, Buti M. La hepatitis C no se eliminará en España en 2030 si no se modifican las estrategias de cribado. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(Espec Congr1):86.

132. Crespo J, Tejerina Puente A, Cuadrado A, Llerena S, Cabezas J, Grupo de Trabajo para la Eliminación de la Hepatitis C en Cantabria. Estrategia para la eliminación de la hepatitis C en Cantabria. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(7):565-70.

133. Morales-Arreaez D, Alonso-Larruga A, Diaz-Flores F, García Dopico JA, de Vera A, Quintero E, et al. Predictive factors for not undergoing RNA testing in patients found to have hepatitis C serology and impact of an automatic alert. *Journal of Viral Hepatitis.* 2019 September 1;26(9):1117-23.

134. Burgui C, Martín C, Juanbeltz R, et al. Recaptación de pacientes con antecedentes de diagnóstico incompleto de infección por el virus de la hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(7):525-31.

135. Alonso Martín C, Almohalla Álvarez C, Sánchez Delgado L, Maroto Martín C, Fuentes Valenzuela, E., et al. Utilidad de la inteligencia artificial en la detección de pacientes diagnosticados de hepatitis C, no controlados en unidades especializadas. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(Espec Congr 1):88-9.

136. Cimavilla M, Peñas C, Almohalla R, Torres R, García-Pajares F, et al. ¿es necesario realizar una búsqueda activa del VHC? *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(Supl E1):83.

137. Ayano G, Tulu M, Haile K, Assefa D, Habtamu Y, Araya G, et al. A systematic review and meta-analysis of gender difference in epidemiology of HIV, hepatitis B, and hepatitis C infections in people with severe mental illness. *Ann Gen Psychiatry.* 2018 -5-4;17.

138. Hughes E, Bassi S, Gilbody S, Bland M, Martin F. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016 01;3(1):40-8.

139. Bauer-Staeb C, Jörgensen L, Lewis G, Dalman C, Osborn DPJ, Hayes JF. Prevalence and risk factors for HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a total population study of Sweden. *Lancet Psychiatry.* 2017 09;4(9):685-93.

140. Cuadrado A, Cabezas J, Llerena S, Nieves JF, Fortea JI. Prevalencia de hepatitis C en pacientes con trastornos psicóticos no afectivos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(7):550-4.
141. Dolengevich-Segal H, Gonzalez-Baeza A, Valencia J, Valencia-Ortega E, Cabello A, Tellez-Molina MJ, et al. Drug-related and psychopathological symptoms in HIV-positive men who have sex with men who inject drugs during sex (slamsex): Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *PLoS ONE.* 2019;14(12):e0220272.
142. Marcos Fosch C, Palma Álvarez F, Rando Segura A, Daigre C, Riveiro Barciela M., et al. Dificultad en el cribado y tratamiento del VHC en pacientes con trastorno por uso de sustancias o patología dual, a pesar del manejo centralizado en el centro de atención y seguimiento. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(Espec Congr 1):102.
143. Jiménez Galán G, Alia Alia C, Vegue González M, García Berriguete, Rosa M. ^a, Fernández González F, Fernández Rodríguez CM, et al. The contribution of telemedicine to hepatitis C elimination in a correctional facility. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019 Jul;111(7):550-5.
144. Crespo J, Llerena S, Cobo C, Cabezas J. Is HCV elimination possible in prison? *Rev Esp Sanid Penit.* 2017 12;19(3):70-3.
145. Cuadrado A, Llerena S, Cobo C, Pallás JR, Mateo M, Cabezas J, et al. Microenvironment Eradication of Hepatitis C: A Novel Treatment Paradigm. *American Journal of Gastroenterology.* 2018 November;113(11):1639–1648.
146. Ministerio de Interior. Gobierno de España. Prevalencia de las infecciones VIH y VHC en Instituciones Penitenciarias 2018 [Internet].Secretaria General de Instituciones Penitenciarias. Subdirección General de Coordinación de Sanidad Penitenciaria; 2018 .
147. Cabezas J, Muñoz Castrejón O, Acín García E, Fernández González F, Martínez Aznar C., et al. Infección por VHC en el sistema penitenciario español. La eliminación, un deseo al alcance de nuestra mano. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(Espec Congr 1):86.
148. Llerena S, Cabezas J, Mateo M, Álvarez R, Fernández MM, Cobo C, et al. Microeliminación más allá de los muros de la prisión: sujetos condenados a penas no privativas de libertad, cribado y tratamiento inmediato asistido con navegador y telemedicina. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(Espec Congr 1):96.
149. Lens S, Miralpeix A, Galvez M, Martró E, González N, Rodríguez-Tajes S, et al. Modelo externalizado de cribado y acceso al tratamiento contra la hepatitis C en el mayor centro de reducción de daños del área de Barcelona. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(Espec Congr 1):95-6.
150. Pérez Castaño Y, Gómez García A, San Largo V, Almandoz Cortajarena E, Chouza Pérez JM, et al. Estrategia de enlace para la microeliminación de la hepatitis C en usuarios de drogas por vía parenteral enterapia sustitutiva con metadona en Guipúzcoa. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(7):545-9.

151. Crespo J, Eiros Bouza JM, Blasco Bravo AJ, Lázaro de Mercado P, Aguilera Guirao A, García F, et al. The efficiency of several one-step testing strategies for the diagnosis of hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019 Jan;111(1):10-6.
152. Kodani M, Martin M, de Castro VL, Drobeniuc J, Kamili S. An Automated Immunoblot Method for Detection of IgG Antibodies to Hepatitis C Virus: a Potential Supplemental Antibody Confirmatory Assay. *Journal of clinical microbiology.* 2019 Mar;57(3).
153. Picchio C. et al. Description of viral hepatitis patients and associated risk factors of late presentation to care in Spain: a country with unrestricted access to treatment. *Hepatology.* 2019;70(S1):399A-400A.
154. Picchio C. et al. Late presentation of chronic hepatitis B and C virus in people who inject drugs in Spain despite unrestricted access to HBV and HCV therapy. *INSHU*; ; 2019.
155. Mauss S, Pol S, Buti M, Duffell E, Gore C, Lazarus JV, et al. Late presentation of chronic viral hepatitis for medical care: a consensus definition. *BMC Med.* 2017 -5-3;15.
156. Crespo J, Lázaro P, Blasco AJ, Aguilera A, García-Samaniego J, Eiros JM, Calleja JL, García F. Diagnóstico en un solo paso de la hepatitis C en 2019: una realidad en España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2020 /05/22.
157. Tang W, Chen W, Amini A, Boeras D, Falconer J, Kelly H, et al. Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. *BMC infectious diseases.* 2017 Nov 1,;17(Suppl 1):695.
158. Wai C, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
159. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):237-64.
160. Lin Z, Xin Y, Dong Q, Wang Q, Jiang X, Zhan S, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011 Mar;53(3):726-36.
161. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-25.
162. Asociación española para el estudio del hígado, (AEEH), Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica, (SEIMC). Guía AEEH-SEIMC de tratamiento de la infección por virus de la Hepatitis C 2018. 2018 Julio.
163. Vezali E, Aghemo A, Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther.* 2010 Dec;32(13):2117-38.

164. Butt AA, Yan P, Shuaib A, Abou-Samra A, Shaikh OS, Freiberg MS. Direct-Acting Antiviral Therapy for HCV Infection Is Associated With a Reduced Risk of Cardiovascular Disease Events. *Gastroenterology*. 2019 03;156(4):987,996.e8.
165. Parekh PJ, Shiffman ML. The role of interferon in the new era of hepatitis C treatments. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;8(6):649-56.
166. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2017 /12/01;67(6):1168-76.
167. Coilly A, Pageaux G-P, Houssel-Debry P, Duvoux C, Radenne S, de Ledinghen V, et al. Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs? *Hepatology* 2015;62; 257A.
168. Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *Journal of Hepatology*. 2018 /10/01;69(4):810-7.
169. Kuo Y, Wang J, Chang K, Hung C, Lu S, Hu T, et al. The influence of direct-acting antivirals in hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Invest New Drugs*. 2019 Nov 08,.
170. El Kassas M, Tawheed A, Eltabbakh M, Kaseb A. Hepatitis C Antiviral Therapy In Patients With Successfully Treated Hepatocellular Carcinoma: Dancing With Wolves. *J Hepatocell Carcinoma*. 2019;6:183-91.
171. Janjua NZ, Chong M, Kuo M, Woods R, Wong J, Yoshida EM, et al. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. *J Hepatol*. 2017 03;66(3):504-13.
172. van der Meer, Adriaan J., Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernández-Rodríguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2017 03;66(3):485-93.
173. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016 10;65(1 Suppl):S33-45.
174. International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11). The global standard for diagnostic health information [Internet].; 2018 [updated junio;]. Available from: <https://icd.who.int/en>.
175. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):835-47.
176. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. BOE-A-2007-12945. pp 28826-48, .
177. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.

178. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. BOE núm. 294, de 6 de diciembre de 2018. pp 119788-857.
179. Kracht PAM, Arends JE, van Erpecum KJ, Urbanus A, Willemse JA, Hoepelman AIM, et al. Strategies for achieving viral hepatitis C micro-elimination in the Netherlands. *Hepatol Med Policy*. 2018 -9-29;3.
180. Ortega González E, Diago Madrid M, Martínez Roma M, García Deltoro M, Ocete Mochón MD, et al. Crivalvir. Cribado universal VIH, VHB y VHC en el departamento de salud Hospital General Universitario de Valencia. Primer programa FOCUS en Europa en un departamento de sanidad pública datos iniciales. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(Espec Congr 1).
181. Viejo LG, Herola AG, Lloret IS, Ruano FS, Paulino IC, Ivorra CQ, et al. Screening of hepatitis C virus infection in adult general population in Spain. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2018 -09-01;30(9):1077-81.
182. Heil J, Soufidi K, Stals F, Frantzen H, Robroek-Schaecken A, Bakker CM, et al. Retrieval and re-evaluation of previously diagnosed chronic hepatitis C infections lost to medical follow-up in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;32(7):851-6.
183. Casas MDLP, García F, Costa JJ, et al. Diagnóstico del virus de la hepatitis C: impacto de la actitud del Servicio de Microbiología en la cascada del tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(Espec Cong 1):237.
184. Casas, María de la Paz, García F, Freyre-Carrillo C, Montiel N, de la Iglesia A, Viciano I, et al. Towards the elimination of hepatitis C: implementation of reflex testing in Andalusia. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020 Jul;112(7):515-9.
185. García F, Dominguez-Hernández R, Alados JC, Casado M, Macías J, et al. El diagnóstico de la hepatitis C crónica en un solo paso es una estrategia coste-efectiva. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(Supl C1):85-6.
186. Morales D, Alonso A, Díaz-Flores F, García Dopico JA, de Vera A, et al. Impacto de la incorporación automática de recomendaciones en la notificación de infección por el virus de la hepatitis C (VHC). *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(Espec Congr 1):84.
187. Guerra Veloz MF, del Pino Bellido P, Cordero Ruiz P, Bellido Muñoz F, Caunedo Álvarez A, et al. Microeliminación de VHC: estudio de intervención sobre pacientes diagnosticados que no acceden al sistema (estudio en dos fases). *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(Espec Congr 1):81-2.
188. Hernández-Bustabad A, Morales-Arreaez D, Reygosa Castro C, Crespo O, Díaz-Flores F. ea. Evaluación de dos estrategias de rescate en pacientes con hepatitis C y sin seguimiento: ensayo clínico aleatorizado. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(Espec Congr 1):93-4.
189. Kracht PAM, Arends JE, van Erpecum KJ, Thijsen SFT, Vlamincxx BJM, Weersink AJL, et al. REtrieval And cure of Chronic Hepatitis C (REACH): Results of micro-elimination in the Utrecht province. *Liver Int*. 2019 03;39(3):455-62.

190. Fernández-Bermejo M-, Íñiguez R, Mata P-, Ferrerira HC, Gómez B, et al. Estudio de prevalencia de serología de hepatitis C en un área de salud con población rural. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(Espec Congr 1):95-6.
191. Fundación MÁS QUE IDEAS y Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos. Percepción social de la hepatitis C en España. 2017.
192. Hernández-Bustabad A, Morales Arraez DE, Crespo O, Díaz-Flores F, Reygosa Castro C., et al. Mortalidad y oportunidad perdida de atención sanitaria en pacientes con hepatitis C y diagnóstico subóptimo. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(Espec Congr):94.
193. Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Easterbrook P. An educate, test and treat model towards elimination of hepatitis C infection in Egypt: Feasibility and effectiveness in 73 villages. *J Hepatol*. 2020 Apr;72(4):658-69.
194. Pawlotsky J, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of hepatology*. 2020 Nov;73(5):1170-218.
195. Pipa M, Izquierdo M, Barreiro E, Curieses M, Pérez Valle I. Aproximación a la epidemiología del virus de la hepatitis C (VHC): análisis en una cohorte de 7.602 pacientes de Traumatología. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(Espec Congr):86.
196. Servicio Aragonés de Salud [Internet]. Available from: http://www.zaragoza3.es/Gerencia/Poblacion/pob_sector.htm.
197. Cuadrado A, Perelló C, Llerena S, Gómez M, Escudero MD, et al. Estudio de la prevalencia de la hepatitis C en la población española. Estudio prevhep/cohorte ETHON. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(Espec Congr 1):1-2.
198. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):1652-61.
199. Sultan NY, YacoobMayet A, Alaqeel SA, Al-Omar HA. Assessing the level of knowledge and available sources of information about hepatitis C infection among HCV-infected Egyptians. *BMC Public Health*. 2018 06 18;;18(1):747.
200. Wu E, Chen X, Guan Z, Cao C, Rao H, Feng B, et al. A comparative study of patients' knowledge about hepatitis C in the United States and in urban and rural China. *Hepatol Int*. 2015 Jan;9(1):58-66.
201. Zeremski M, Dimova RB, Zavala R, Kritz S, Lin M, Smith BD, et al. Hepatitis C Virus–Related Knowledge and Willingness to Receive Treatment Among Patients on Methadone Maintenance. *J Addict Med*. 2014;8(4):249-57.
202. Margusino-Framiñán L, Bobadilla-Pérez E, Yáñez-Rubal JC, Prieto-Pérez A, Cid-Silva P. ea. Evaluación de los antivirales de acción directa en pacientes VHC con enfermedad mental. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(Espec Congr 1):99-100.

9. ANEXOS

9.1. Anexo I

Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA)



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI17/0160

26 de abril de 2017

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 26/04/2017, Acta Nº 08/2017 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS CON LA PÉRDIDA DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA SANITARIO.

Investigador Principal: Trinidad Serrano Aulló, HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: Versión 2.0, de fecha 22/02/2017

Versión documento de información y consentimiento: Versión 2.0, de fecha 22/02/2017

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 26 de abril de 2017



María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

9.2. Anexo II

Carta enviada a los coordinadores de los centros de salud



Estimado/a coordinador/a del centro:

Desde el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Lozano Blesa, estamos desarrollando un **programa de detección de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C**.

Como usted bien sabe, la infección por el virus de la hepatitis C no produce síntomas durante las primeras fases de la enfermedad en la mayoría de los casos, lo que dificulta su diagnóstico precoz. Sin embargo, en etapas más avanzadas puede producir fibrosis y cirrosis hepática que puede derivar en complicaciones graves.

Tras una revisión exhaustiva de la información disponible en la historia clínica electrónica, sospechamos que en nuestro entorno existen un porcentaje importante de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C que nunca han sido evaluados por un especialista de Aparato Digestivo. Mediante esta carta queremos informarle del estudio que pretendemos llevar a cabo, cuyo objetivo es recuperar aquellos pacientes seropositivos que actualmente se encuentran "perdidos" en nuestro Sistema de Salud y ofrecerles la oportunidad de recibir un tratamiento si, tras analizar el estadio de su enfermedad, así lo precisan.

Para poder llevar a cabo este plan contactaremos con los pacientes seleccionados mediante una carta donde se facilitarán dos posibles vías de comunicación (teléfono o email) a través de las cuales podrán reestablecer el contacto con nosotros.

Rogamos que difunda esta información entre el conjunto de profesionales que pertenecen a su centro de salud.

Reciba un cordial saludo.


Fdo. Ángel Lanas Arbeloa
Jefe Servicio Ap. Digestivo


Fdo. Trinidad Serrano Aulló
Médico Adjunto de Hepatología




Fdo. Elena Martínez Crespo
MIR Aparato Digestivo

9.3. Anexo III

Carta enviada a los pacientes pertenecientes al grupo de no derivados



Estimado/a señor/a:

Desde el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Lozano Blesa, estamos desarrollando un programa de detección de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C.

La infección por el virus de la hepatitis C no produce síntomas durante las primeras fases de la enfermedad en la mayoría de los casos, lo que dificulta su diagnóstico precoz. Sin embargo, en etapas más avanzadas puede producir fibrosis y cirrosis hepática e incluso derivar en complicaciones graves.

En los últimos años se han producido importantes cambios en el proceso diagnóstico (no siendo necesarias pruebas invasivas como la biopsia hepática), así como grandes avances en el tratamiento de la hepatitis C, con desarrollo de fármacos muy eficaces y bien tolerados.

El motivo de hacerle llegar esta carta es porque sospechamos que usted pueda estar infectado por el virus de la hepatitis C y, por tanto, pueda beneficiarse de las medidas que pretendemos llevar a cabo mediante este plan de actuación.

Tras una evaluación inicial, que consistirá en la realización de una simple analítica de sangre, podremos confirmar o descartar si usted realmente se encuentra afectado/a. Si está dispuesto/a a participar en este programa, es imprescindible que contacte con nosotros a través de cualquiera de las dos vías de comunicación que se detallan a continuación:

- Teléfono: 634 532104

Horario de mañanas: de lunes a viernes, de 10:00 a 13:00 h.

Horario de tardes: martes y jueves, de 17:00 a 19:00 h.

- email: hepatitisc.hcu@gmail.com

Si tiene alguna duda o desea información adicional puede contactar con nosotros a través de las dos vías anteriormente comentadas.

Reciba un cordial saludo.


Fdo. Ángel Lanas Arbeloa
Jefe Servicio Ap. Digestivo


Fdo. Trinidad Serrano Kulló
Médico Adjunto de Hepatología


servicio gastroenterología de salud
HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO
LOZANO BLESA
DIGESTIVO


Fdo. Elena Martínez Crespo
MIR Aparato Digestivo

9.4. Anexo IV

Carta enviada a los pacientes con pérdida de seguimiento



Estimado/a señor/a:

Desde el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Lozano Blesa, estamos desarrollando un **programa de detección de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C**.

La infección por el virus de la hepatitis C no produce síntomas durante las primeras fases de la enfermedad en la mayoría de los casos, lo que dificulta su diagnóstico precoz. Sin embargo, en etapas más avanzadas puede producir fibrosis y cirrosis hepática e incluso derivar en complicaciones graves.

En los últimos años se han producido importantes cambios en el proceso diagnóstico (no siendo necesarias pruebas invasivas como la biopsia hepática), así como grandes avances en el tratamiento de la hepatitis C, con desarrollo de fármacos muy eficaces y bien tolerados.

Hemos detectado que, hace algún tiempo, usted fue derivado al especialista de Digestivo para valorar una posible infección por el virus de la hepatitis C. Pero **sospechamos que posteriormente pudo existir una pérdida del seguimiento**.

El motivo de hacerle llegar esta carta es porque **queremos confirmar si, en su caso**, las etapas de diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C se completaron adecuadamente ya que, si **no se logró la curación de la enfermedad** en aquel momento, **usted podría beneficiarse** del conjunto de medidas que pretendemos llevar a cabo mediante este plan de actuación.

Tras una evaluación inicial, que consistirá en la **realización de una simple analítica de sangre**, podremos confirmar o descartar si usted realmente se encuentra afectado/a. **Si está dispuesto/a a participar en este programa, es imprescindible que contacte con nosotros a través de cualquiera de las dos vías de comunicación que se detallan a continuación:**

- Teléfono: 634 532104

Horario de mañanas: de lunes a viernes, de 10:00 a 13:00 h.

Horario de tardes: martes y jueves, de 17:00 a 19:00 h.

- email: hepatitisc.hcu@gmail.com

Si tiene alguna duda o desea información adicional puede contactar con nosotros a través de las dos vías anteriormente comentadas:

Reciba un cordial saludo.


Fdo. Ángel Lanás Arbeloa
Jefe Servicio Ap. Digestivo

Fdo. Trinidad Serrano Aulló
Médico Adjunto de Hepatología


Fdo. Elena Martínez Crespo
MIR Aparato Digestivo

9.5. Anexo V

Cuestionario

CUESTIONARIO

A completar por el profesional:

1. CLASIFICACIÓN INICIAL

1.1. Año de solicitud de la serología Anti-VHC + :

2009 2010 2011 2012 2013

1.2. Resultado serológico:

RNA + RNA - RVS

1.3. Grupo al que pertenece el paciente:

No derivados Abandono

1.4. Reintroducción al circuito asistencial (derivación posterior a Digestivo y/o Infecciosas)

NO

SI

1.5 Código paciente

2. DATOS PERSONALES

2.1. Sexo: M F

2.2. Fecha Nacimiento:.....

2.3. Nacionalidad:

3. FORMACIÓN Y EMPLEO

3.1 Estudios

Máximo nivel de estudios alcanzado:

Educación primaria Educación secundaria FP: Estudios universitarios

3.2 Profesión

Empleo actual

Profesión actual/anterior relacionada con ámbito sanitario SI NO

Tipo..... Periodo

4. ESTILOS DE VIDA

4.1 Prácticas/orientación sexual:

Parejas de su mismo sexo: Si No

Prácticas sexuales de riesgo: Si No

4.2 Consumo de drogas:

No

Si

4.2.1 Tipo de droga (en caso afirmativo especificar si el consumo es activo o previo. En el caso de alcohol cuantificar consumo activo y previo)

- Alcohol: Activo UBE/semana: Previo: UBE/semana:

- Tabaco: Activo Previo

- Marihuana: Activo Previo

- Cocaína: Activo Previo

- Heroína: Activo Previo

¿Uso compartido de jeringuillas? Si No

5. ENTORNO FAMILIAR

5.1 ¿Existe algún familiar con infección VHC? Si No

Madre Cónyuge/pareja Otro Describir.....

6. COMORBILIDAD

6.1 Procedimientos a los que haya sido sometido (marcar sólo en caso afirmativo):

Trasfusión sangre/hemoderivados antes de 1990

Intervención quirúrgica antes de 1975

Hemofilia

Donante de sangre a cambio de dinero en centro NO sanitario

Realización de tatuajes y/o piercings sin la debida seguridad

Tratamientos odontológicos/cirugía oral

7. INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC

7.1 DIAGNÓSTICO PREVIO

7.1.1 ¿Esta es la primera vez que se realiza una analítica para investigar la hepatitis C?

No estoy seguro

Si

No **7.1.1.1 Motivo (¿cómo se inició la investigación de hepatitis C?)**

A raíz de una donación de sangre

En una analítica rutinaria (no presentaba ningún síntoma)

Por presentar síntomas como fatiga, náuseas, ictericia, o elevación de transaminasas

Por exposición reiterada (prácticas de riesgo: uso compartido jeringuillas, parejas con VHC...)

Tras una exposición accidental puntual (laboral o no)

Lo desconozco /no lo recuerdo

7.1.2 ¿Hace cuánto tiempo que sabe que tiene hepatitis C?

Lo desconocía hasta esta entrevista

Entre 1-2 años

Entre 2-5 años

Entre 5 y 10 años

Más de 10 años

7.1.3 En caso de conocer previamente el diagnóstico de hepatitis C ¿Fue derivado especialista tras conocer el diagnóstico?

Si, fui derivado a : Digestivo Infecciosas Ambos

No fui derivado

No estoy seguro

7.2 DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA (SÓLO PARA PACIENTES CON RESPUESTA AFIRMATIVA EN PREGUNTA 7.1.3)

7.2.1 ¿Cuándo acudió al especialista, le solicitaron pruebas adicionales?

Si: Analítica Ecografía Biopsia hepática

No

No lo recuerdo

7.2.2 ¿Qué ocurrió tras la primera visita al especialista?

- Me confirmaron que tenía hepatitis C y continué controles periódicamente
- Me confirmaron que tenía hepatitis C pero se perdió el seguimiento (causas ajenas a mí)
- Me confirmaron que tenía hepatitis C pero decidí abandonar el seguimiento
- Me confirmaron que tenía hepatitis C pero me dijeron que no precisaba más controles
- Me dijeron que realmente no tenía una hepatitis C (resultado falso positivo)
- No lo recuerdo

7.3 INDICACIÓN DE TRATAMIENTO (para pacientes derivados que hayan respondido al apartado 7.2)

7.3.1 ¿En algún momento su médico le recomendó iniciar tratamiento para la hepatitis C?

- Si
- No
- No lo recuerdo

7.3.2 En caso de que su médico NO le recomendara el tratamiento (respuesta negativa a pregunta anterior), ¿Cuál fue la causa?

- Las transaminasas eran normales
- No existía enfermedad hepática
- Por otras comorbilidades
- No lo sé

7.3.3 En caso de que SI que existiera indicación para dicho tratamiento (respuesta afirmativa a pregunta 7.3.1) ¿Recuerda cuál fue su postura?

- Acepté el tratamiento
- Decidí no recibir tratamiento Motivo
- No lo recuerdo

7.3.4 En caso de aceptar, ¿Qué tipo de tratamiento recibió?

- Interferon + ribavirina
- IP: Boceprevir o Telaprevir
- No lo recuerdo

7.3.5 En caso de rechazarlo o interrumpirlo ¿Cuál fue la causa?

- Efectos secundarios
- Precio
- Otros motivos Explicar.....
- No lo recuerdo

7.4 AUSENCIA DE DERIVACIÓN AL ESPECIALISTA (PACIENTES NO DERIVADOS PREVIAMENTE, VER PREGUNTA 7.1.3)

7.4.1 ¿ Por qué no fue derivado al especialista?

- Fue mi médico quien me informó de que no era necesario/importante derivarme
- Mi médico me lo sugirió pero yo me negué
- No lo recuerdo

7.5. REINTRODUCCIÓN DE PACIENTES NO DERIVADOS O CON ABANDONO DEL SEGUIMIENTO, EN EL CIRCUITO ASISTENCIAL HABITUAL:

7.5.1 ¿ Ha existido intervención para reintroducir al paciente en el circuito asistencial?

- Si
- No

7.5.2 En caso de respuesta afirmativa a la pregunta anterior, ¿cuál fue el motivo?

- Petición del propio paciente
- Iniciativa del facultativo

7.5.3 Indicar especialidad que ha promovido la reintroducción del paciente

- Urgencias
- MAP
- Otra (especificar)

9.6. Anexo VI

Test de evaluación de conocimientos

TEST DE EVALUACIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS SOBRE EL TEMA

A completar por el paciente (marque una única respuesta por pregunta):

1. Hay varios tipos de hepatitis, ¿antes de realizar esta entrevista , había oído hablar de la hepatitis C?
 - Si
 - No
2. La infección por el virus de la hepatitis C puede ser asintomática:
 - Verdadero
 - Falso
 - No estoy seguro
3. La infección por el virus de la hepatitis C puede producir un deterioro de la función del hígado
 - Verdadero
 - Falso
 - No estoy seguro
4. Es posible contagiarse por el virus de la hepatitis C mediante una transfusión de sangre de una persona infectada por el virus:
 - Verdadero
 - Falso
 - No estoy seguro
5. Es posible contagiarse del virus de la hepatitis C al realizarse tatuajes o perforaciones corporales (piercings) si no se cumplen unas correctas medidas de higiene y seguridad:
 - Verdadero
 - Falso
 - No estoy seguro
6. Es posible contagiarse del virus de la hepatitis C por contacto directo: al dar la mano, abrazar o besar a una persona infectada
 - Verdadero
 - Falso
 - No estoy seguro
7. Es posible contagiarse del virus de la hepatitis C por vía aérea a través de tos y estornudos:
 - Verdadero
 - Falso
 - No estoy seguro
8. Es posible contagiarse del virus de la hepatitis C al compartir utensilios para inyectarse drogas:
 - Verdadero
 - Falso
 - No estoy seguro
9. En ausencia de prácticas de riesgo, es poco probable contagiarse del virus de la hepatitis C manteniendo relaciones sexuales (sin protección) dentro de una pareja estable:
 - Verdadero
 - Falso
 - No estoy seguro
10. Es posible la transmisión vertical (de madre infectada por el VHC a hijo) en el momento del parto:
 - Verdadero
 - Falso
 - No estoy seguro

9.7. Anexo VII

Encuesta de satisfacción

ENCUESTA TELEFÓNICA DE SATISFACCIÓN CON EL PROGRAMA
(a completar únicamente por pacientes que hayan recibido tratamiento con AAD)

Nombre comercial del fármaco (AAD):

Duración (semanas)

RNA: Positivo Negativo (RVS)

Grado de satisfacción

Indicar puntuación 1-10, siendo 1 la expresión de la mínima satisfacción y 10 el máximo grado de satisfacción

Aspectos a mejorar

9.8. Anexo VIII

Consentimiento informado



DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS CON LA PÉRDIDA DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA SANITARIO

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y cuya investigadora responsable es la Dra. M^a Trinidad Serrano Aulló. Su participación es fundamental para poder obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene dicho documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Consultar con su médico-persona de confianza
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de este documento y del consentimiento firmado. Por favor, consérvelos por si lo necesitara en un futuro.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Este virus puede causar una infección, tanto aguda como crónica, cuyas repercusiones a largo plazo pueden variar desde una dolencia leve a una enfermedad grave de por vida, como son la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular (CHC). El número de personas con infección crónica por el VHC en todo el mundo se estima en torno a 160 millones, pero la mayoría de ellas no son conscientes de la presencia de la infección. Además, estimamos que en nuestro entorno sanitario, alrededor de un 20% de pacientes infectados por este virus no han sido nunca remitidos ni evaluados por el especialista.

¿Cuál es el objeto de este estudio?

Detectar las causas y factores implicados en la pérdida de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C dentro del sistema sanitario.

¿Por qué se le pide participar?

Como paciente infectado por el VHC, se solicita su colaboración mediante la participación en este estudio para contribuir al mejor conocimiento de la enfermedad y a la detección de los factores implicados en la ausencia de derivación al especialista y/o pérdida de seguimiento de enfermos con hepatitis C.

¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es totalmente voluntaria, y si decide no participar esto no afectará en ningún modo a su asistencia ni a su relación con el investigador y su equipo.

Su participación implica la realización de un cuestionario en papel y su autorización para acceder a su historia electrónica para recogida de datos demográficos y sanitarios.

¿Qué riesgos o molestias supone?

Su participación en este estudio no supondrá ningún riesgo adicional y no implica ningún cambio en las medidas de diagnóstico y tratamiento que se le van a aplicar. Responder al cuestionario le llevará escasos minutos.

¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Su aceptación en este estudio permitirá contribuir a un mejor conocimiento de la enfermedad, funcionamiento del sistema y factores implicados en la pérdida de seguimiento.

No está prevista ninguna compensación económica por este motivo y tampoco hay contratado un seguro para este estudio.

¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Los datos recogidos sobre su enfermedad serán tratados de forma confidencial y serán utilizados exclusivamente para el análisis del estudio. Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal.

En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre. Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

Para ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos obtenidos durante el estudio debe ponerse en contacto con el investigador principal.

Las conclusiones del estudio se presentarán en congresos y publicaciones científicas pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?

Su participación en este estudio no implica la recogida de muestras biológicas.

¿Quién financia el estudio?

La mayor parte del proceso está dentro de la asistencia sanitaria que reciben los pacientes con infección conocida por el VHC, por lo que no precisa financiación específica. Para los aspectos que necesiten financiación se utilizarán los fondos propios del grupo de investigación de enfermedades digestivas del Instituto de Investigación en Salud de Aragón.

¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán sus datos personales recogidos hasta ese momento.

¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En caso de duda o para cualquier consulta relacionada con su participación puede ponerse en contacto con la doctora *Trinidad Serrano Aullo* o *Elena Martínez Crespo* del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa a través de correo electrónico (hepatitisc.hcu@gmail.com) o por teléfono (634 532104)

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO:

ANÁLISIS DE FACTORES RELACIONADOS CON LA PÉRDIDA DE PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA SANITARIO

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído el documento de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio, aceptando la cumplimentación del cuestionario y permitiendo la recogida de datos a través de mi historia clínica electrónica.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:

- Sí No (marque lo que proceda)

Acepto que los datos epidemiológicos derivados de este estudio puedan ser utilizados en futuras investigaciones relacionadas con este estudio.

- Sí No (marque lo que proceda)

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos puedan ser revisados de forma anónima, tal y como se expresa en la hoja de información del paciente, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:
