

Journal Pre-proof

Recomendaciones para el diagnóstico integral de las hepatitis virales crónicas en una única extracción analítica

Javier Crespo Joaquín Cabezas Antonio Aguilera Marina Berenguer
María Buti Xavier Forns Federico García Javier García-Samaniego
Manuel Hernández-Guerra Francisco Jorquera Jeffrey V Lazarus
Sabela Lens Elisa Martró Juan Antonio Pineda Martín Prieto
Francisco Rodríguez-Frías Manuel Rodríguez Miguel Ángel Serra
Juan Turnes Raquel Domínguez-Hernández Miguel Ángel Casado
Jose Luis Calleja



PII: S0210-5705(22)00235-7

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.gastrohep.2022.09.009>

Reference: GASTRO 2001

To appear in: *Gastroenterología y Hepatología*

Received Date: 29 July 2022

Accepted Date: 28 September 2022

Please cite this article as: Crespo J, Cabezas J, Aguilera A, Berenguer M, Buti M, Forns X, García F, García-Samaniego J, Hernández-Guerra M, Jorquera F, Lazarus JV, Lens S, Martró E, Pineda JA, Prieto M, Rodríguez-Frías F, Rodríguez M, Serra M, Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado M, Calleja JL, Recomendaciones para el diagnóstico integral de las hepatitis virales crónicas en una única extracción analítica, *Gastroenterología y Hepatología* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.09.009>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Ref. GASTROHEPATO-D-22-00349 – REVISADO

Título: Recomendaciones para el diagnóstico integral de las hepatitis virales crónicas en una única extracción analítica.

Recommendations for the integral diagnosis of chronic viral hepatitis in a single analytical extraction.

Autores: Javier Crespo^{a*}, Joaquín Cabezas^a, Antonio Aguilera^b, Marina Berenguer^c, María Buti^d, Xavier Fornes^e, Federico García^f, Javier García-Samaniego^g, Manuel Hernández-Guerra^h, Francisco Jorqueraⁱ, Jeffrey V Lazarus^j, Sabela Lens^k, Elisa Martró^l, Juan Antonio Pineda^m, Martín Prietoⁿ, Francisco Rodríguez-Frías^o, Manuel Rodríguez^p, Miguel Ángel Serra^q, Juan Turnes^r, Raquel Domínguez-Hernández^s, Miguel Ángel Casado^s, Jose Luis Calleja^t

^a Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Grupo de Investigación Clínica y Traslacional en Enfermedades Digestivas. Instituto de Investigación Valdecilla (IDIVAL). Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

^b Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; Departamento de Microbiología y Parasitología. Universidade de Santiago de Compostela. A Coruña. España

^c Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático y CIBEREHD. Hospital Universitario y Politécnico La Fe; IIS La Fe y Universidad de Valencia. Valencia. España.

^d Servicio de Hepatología. Hospital Universitario Valle Hebrón y CIBEREHD del Instituto Carlos III. Barcelona. España.

^e Servicio de Hepatología. Hospital Clinic. Universidad de Barcelona. IDIBAPS. CIBEREHD. Barcelona. España.

^f Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Instituto de Investigación IBS. Ciber de enfermedades infecciosas CIBERINFEC. Granada. España.

^g Unidad de Hepatología. Hospital Universitario La Paz. CIBEREHD. IdiPAZ. Madrid. España

^h Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna. Tenerife. España.

ⁱ Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Asistencial Universitario de León. IBIOMED y CIBEREHD. León. España.

^j Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

^kServicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. CIBEREHD. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

^lServicio de Microbiología, Laboratori Clínic Metropolitana Nord (LCMN), Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona (Barcelona). España; Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

^mDepartamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Hospital Universitario de Valme. Ciber de Enfermedades Infecciosas CIBERINFEC. Sevilla. España.

ⁿUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia; CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

^oServicios de Microbiología y Bioquímica, Laboratorios Clínicos Hospital Universitario Vall d'Hebron. CIBEREHD. Instituto de investigación Vall d'Hebron (VHIR). Barcelona. España.

^pSección de Hepatología, Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Universidad de Oviedo. Oviedo. España.

^qCatedrático Jubilado de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

^rServicio de Digestivo, Hospital Universitario de Pontevedra. Pontevedra. España.

^sPharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB). Madrid. España.

^tServicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Instituto de Investigación Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHIM) Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Características del manuscrito:

Palabras:

Resumen: 225

Manuscrito: 4753

Tablas: 1.

Figuras: 1.

Referencias: 119.

Palabras clave: hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, diagnóstico integral, diagnóstico en un solo paso, Point of care.

- Correspondencia: Javier Crespo. Servicio de Gastroenterología y Hepatología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda Valdecilla s/n. 39008 Santander. España.
Javier.crespo@scsalud.es
- Coordinador Científico: Javier Crespo
- Comité Científico: José Luis Calleja, Javier Crespo, Federico García, Francisco Jorquera y Joaquín Cabezas (secretario).
- Panel de Expertos: Antonio Aguilera, Marina Berenguer, María Buti, Joaquín Cabezas, José Luis Calleja, Javier Crespo, Xavier Forns, Federico García, Javier García-Samaniego, Manuel Hernández Guerra, Francisco Jorquera, Sabela Lens, Elisa Martró, Juan Antonio Pineda, Martín Prieto, Francisco Rodríguez-Frías, Manuel Rodríguez, Miguel Ángel Serra, Juan Turnes.
- Colaboradores: Raquel Domínguez-Hernández y Miguel Ángel Casado

Esta publicación ha sido avalada o patrocinada por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Víricas en España (AEHVE), el Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciones y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la posición oficial de la SEIMC.

Financiación:

El presente trabajo ha sido financiado por Gilead Sciences España (Financiación sin conflicto de intereses y no condicionada al diseño del estudio, a la recolección, el análisis y a la interpretación de los datos, a la redacción del artículo o la decisión de enviar el artículo para su publicación).

Conflicto de intereses:

Javier Crespo: reports consultant and/or speaker and/or participated in clinical trials sponsored and/or received grants and research support from Gilead Sciences, AbbVie, MSD, Shionogi, Intercept Pharmaceuticals, Janssen Pharmaceuticals Inc, Celgene, and Alexion (all outside the submitted work).

Joaquín Cabezas: receives grants from Gilead and Abbvie; lectures: Gilead and Abbvie.

Antonio Aguilera: declares that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

María Buti: Advisor y ponente de Gilead y Abbvie

Federico García: declares that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Javier García-Samaniego: Lectures & Consultant: Abbvie. Gilead

Manuel Hernández-Guerra: has received research grants from Abbvie and Gilead

Francisco Jorquera: declares personal fees from AbbVie and Gilead Sciences, and advisory and personal fees from Intercept
Elisa Martró: received lecture fees from Gilead Sciences, Abbvie and Cepheid, and research grants from Gilead Sciences.

Juan Antonio Pineda: declares that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Manuel Rodríguez: Gilead (Advisory and Lectures) y AbbVie (Lectures)

Miguel Ángel Serra: declares that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper

Raquel Domínguez-Hernández is an employee of Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia, a consultancy firm specialising in the economic evaluation of healthcare interventions that has received unconditional funding from Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD).

Miguel Ángel Casado is an employee of Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia, a consultancy firm specialising in the economic evaluation of healthcare interventions that has received unconditional funding from Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD).

Jose Luis Calleja: Consultant and Lectures: Gilead Sciences, Abbvie , Roche , Intercept, MSD.

Resumen

La Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Sociedad Española de Infecciones y Microbiología Clínica (SEIMC) y su Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas (GEHEP), y con el aval de la Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Víricas en España (AEHVE), han consensuado un documento para realizar un diagnóstico integral de las hepatitis virales (B, C y D), a partir de una única extracción analítica; es decir diagnóstico integral, en el centro hospitalario y/o en el punto de atención del paciente. Proponemos un algoritmo, de manera que el resultado positivo en serología frente a los virus de las hepatitis (B, C y D), así como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), activaría el análisis del resto de virus, incluyendo la carga viral cuando sea preciso, a partir de la misma extracción sanguínea. Además, hacemos dos recomendaciones adicionales. Por un lado, la necesidad de descartar una infección previa por el virus de la hepatitis A (VHA), para proceder a la vacunación en los casos en que los anticuerpos de tipo IgG frente a este virus sean negativos y la vacuna esté indicada. Y, por otro lado, la determinación de la serología del VIH. En caso de un resultado positivo para cualquiera de los virus analizados se deben emitir alertas automatizadas y activar la monitorización epidemiológica.

Introducción

Las hepatitis virales causadas por los virus de la hepatitis B, C y D (VHB, VHC y VHD) representan una amenaza importante para la salud pública por su elevada morbimortalidad y transmisibilidad. Se estima que hay alrededor de 354 millones de personas con hepatitis B o C crónica en el mundo (296 millones con hepatitis B y 58 millones con hepatitis C)(1), y un 5% de las que presentan infección por VHB tienen infección por VHD(2, 3). La mortalidad global atribuible a las hepatitis virales se sitúa en 1,4 millones de muertes cada año, siendo la asociada a las hepatitis B y C crónicas las más significativas(4). En España, la prevalencia del antígeno de superficie (HBsAg) (0,6%) y anticuerpos contra el antígeno core de hepatitis B (anti-HBc) (8,2%) no ha variado en los últimos años(5), mientras que las últimas cifras publicadas sobre la hepatitis C presentan datos de seroprevalencia (1,0-1,4%) e infección virémica (0,2 - 0,3%) inferiores a años anteriores(6). Estas cifras aumentan en poblaciones de riesgo o que forman parte de algún colectivo vulnerable, como las personas que consumen drogas, los internos en centros penitenciarios, los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y los inmigrantes procedentes de países de elevada prevalencia, puesto que es donde se concentran el mayor número de casos(7, 8). La morbimortalidad asociada a las hepatitis virales está ligada a la persistencia de la replicación viral con progresión de la fibrosis a cirrosis y desarrollo de complicaciones hepáticas a largo plazo. Este daño, puede agravarse si existe coinfección por distintos virus, y más aún por la presencia del VHD(9). Se estima que 1 de cada 6 casos de cirrosis que ocurren en pacientes con VHB son atribuibles a la coinfección por el VHD(3).

La hepatitis B se puede prevenir mediante la vacunación, altamente eficaz, mientras que la enfermedad activa se trata con análogos de nucleós(t)idos que son efectivos para controlar la replicación viral(10-12). Los antivirales de acción directa (AADs) frente al VHC alcanzan tasas de repuesta viral sostenida (RVS) elevadas que generan la curación de la infección en la mayoría de los pacientes(13). El tratamiento de las hepatitis virales previene el desarrollo de cirrosis, disminuye el riesgo de carcinoma hepatocelular y de trasplante hepático y mejora la supervivencia(10, 14-18). Además, el tratamiento para la hepatitis C ha demostrado ser coste-efectivo, incluso reduciendo la carga social de la enfermedad(19-22). Un estudio reciente muestra un descenso muy significativo de las hospitalizaciones por cirrosis por VHC desde la introducción de los AADs, pudiendo ser una causa marginal de ingresos en un futuro(23). Asimismo, el tratamiento favorece el control de la transmisión del virus lo que se ha visto reflejado en un descenso significativo en la prevalencia de la infección tras la introducción de los AADs en los últimos años.

En el caso de la hepatitis D, un fármaco aprobado condicionalmente por la EMA, la bulevirtida, consigue normalizar los valores de ALT y disminuir en 2 log o a niveles indetectables los valores de ARN-VHD en un porcentaje significativo de casos(24).

Los avances en el tratamiento motivaron que la OMS estableciese en el año 2016 unos objetivos centrados en reducir la incidencia de la hepatitis B y C en un 90% y la mortalidad en un 65%, con el fin de conseguir su eliminación en el año 2030(1). Durante estos últimos años, la mayoría de los países han establecido medidas dirigidas a cumplir con estos objetivos consiguiendo una disminución estimada de las infecciones en 6,8 millones con respecto al 2015(25). En España, gracias a los esfuerzos colectivos para implantar acciones dirigidas, entre otras, establecer estrategias de cribado y búsqueda de pacientes con infección no conocida, se ha conseguido diagnosticar y tratar a un número elevado de personas, sobre todo, con hepatitis C(26) y encontrándonos en el camino de su eliminación(27). Pero estos esfuerzos, se han visto aminorados por la pandemia del COVID-19, que ha afectado gravemente a los servicios sanitarios provocando que la mayor parte de los recursos sanitarios, especialmente los servicios de microbiología(28), fueran destinados a mitigarla, dañando la atención de otras enfermedades como las hepatitis virales. El cierre de centros de salud y hospitalarios junto con las restricciones de acceso ha provocado retrasos importantes en el diagnóstico y el estancamiento de los inicios de tratamiento(29-32). Además, esta situación se ha agravado en colectivos vulnerables que acuden a centros comunitarios, tales como las unidades de reducción de daños(33). La paralización de los programas de micro-eliminación ha generado un descenso brusco en los diagnósticos del 25% en los centros sanitarios y del 56% en los comunitarios(34). Estos retrasos provocarán el diagnóstico tardío de la enfermedad(35) con la consecuente pérdida de oportunidad de curación en fases precoces de la misma que modificarían su historia natural. Estudios recientes muestran que la ausencia de una atención adecuada en los pacientes con hepatitis C como consecuencia de la pandemia provocará incrementos significativos en la morbimortalidad asociada y su coste(36, 37). Por tanto, para minimizar el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 y seguir en línea con los objetivos de eliminación, es necesario adoptar medidas que refuercen los programas de cribado, restablezcan la cascada de atención de las hepatitis virales y permitiendo un tratamiento temprano(38-41). También es necesario enfatizar y seguir promoviendo las medidas efectivas ya existentes dirigidas a la simplificación diagnóstica, como el diagnóstico en un solo paso (DUSP) y el diagnóstico en el punto de atención (*Point-of-Care*, PoC) junto con sistemas de alerta de laboratorios de microbiología, y continuar con estrategias de micro-eliminación dirigidas a poblaciones de riesgo o colectivos vulnerables.

En este documento se presentan una serie de recomendaciones realizadas por profesionales expertos en el diagnóstico y manejo de las hepatitis virales y avaladas por sociedades científicas, que permitan el diagnóstico integral de las hepatitis virales crónicas (B, C y D) en una única extracción analítica. Asimismo, se establecen otras recomendaciones dirigidas a profesionales, servicios y programas en salud, con el fin de prevenir infecciones, facilitar el diagnóstico precoz, garantizar el seguimiento y acceso al tratamiento, así como, la difusión de la información sobre las hepatitis y, finalmente, facilitar la mejora continua de los modelos de salud.

Métodos

En la elaboración del documento de consenso, se realizó una revisión sistemática de la literatura para recopilar y sintetizar la evidencia reciente sobre el diagnóstico de las hepatitis virales (B, C y D). Además, se hizo una búsqueda en la literatura gris incluyendo guías clínicas, resúmenes de congresos, información de sistemas regionales de salud y organismos oficiales. La revisión se centró en el diagnóstico de las hepatitis virales crónicas, la simplificación del diagnóstico y el diagnóstico en el *PoC*.

Por otro lado, se creó un Comité Científico formado por cinco expertos, que se encargó de elaborar un primer documento basado en la revisión bibliográfica y se estableció un panel de expertos integrado por especialistas en aparato digestivo, enfermedades infecciosas, medicina interna, hepatología y microbiología para discutir y consensuar el documento inicial. Un total de 22 expertos revisaron el documento. El panel de expertos, a partir del documento inicial, realizó una reunión de deliberación y varias revisiones posteriores, consensuó las recomendaciones a incluir en el documento final. Estas reuniones han tenido lugar durante el primer trimestre del año 2022, revisando el documento e incluyendo las recomendaciones finales en junio del 2022.

Las recomendaciones incluidas en el consenso se basaron tanto en base a la evidencia científica disponible, como en la opinión de expertos, según su experiencia, cuando no se disponía de esa información. Además, el documento de consenso ha sido avalado por las sociedades científicas implicadas en el diagnóstico y manejo de las hepatitis virales: la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), la Alianza para la Eliminación de las Hepatitis Víricas en España (AEHVE), el Grupo de Estudio de las Hepatitis Víricas (GEHEP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD).

Justificación para el diagnóstico integral de las hepatitis virales

El cribado de las infecciones por el VHB y el VHC se basa principalmente en la edad y en factores de riesgo de adquisición de la infección(11-13, 42-44). Sin embargo, existe diversidad de criterios sobre a quién debe ir dirigido el cribado del VHD. Las guías clínicas de la AEEH y EASL, recomiendan la detección del VHD en todos los pacientes infectados por el VHB(12, 45), mientras que las recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepática, a pesar de su elevada prevalencia, dirigen su detección sólo a pacientes con infección crónica por VHB que pertenecen a grupos de alto riesgo (migrantes de regiones de alta endemicidad de VHD, antecedentes de consumo de drogas por vía intravenosa o comportamiento sexual de alto riesgo y coinfección por VHC y VIH o con aminotransferasas elevadas, pero ADN del VHB bajo o indetectable(11). En España, al igual que en otros países europeos, la tasa de cribado del VHD en pacientes con infección crónica por VHB ha descendido en las últimas décadas, a pesar de observarse un repunte en la prevalencia de infección por VHD a expensas fundamentalmente de la población migrante y que actualmente se sitúa en torno al 5%(46-49).

La evaluación de la infección por el VHC y VHD se realiza inicialmente con la detección de anticuerpos frente a estos virus y, en el caso del VHB, mediante la detección del HBsAg. En los primeros, la confirmación de la infección activa precisa de técnicas moleculares para detección de su ARN. En el caso del VHB, la presencia de HBsAg es la que determina la existencia de infección activa y se completa la evaluación con los marcadores de replicación viral determinando el antígeno HBe y el ADN del VHB. Generalmente, el diagnóstico se realiza de forma independiente para cada infección, es decir, si el sujeto es positivo en alguna de ellas el especialista solicita la repetición de la extracción para determinar otras infecciones hepáticas virales u otros virus relacionados, haciendo que el paciente acuda de nuevo a otra extracción de sangre.

El alto grado de similitud en la epidemiología que existe entre estas infecciones virales, dado que comparten grupos de riesgo y vías de transmisión, hace que el riesgo de coinfección por VHB, VHC y VHD, incluso por VIH, en sus diferentes combinaciones sea elevado. La coinfección provoca una mayor morbi-mortalidad hepática y, en este sentido, simplificar el diagnóstico de las hepatitis virales sería aconsejable y estaría en línea con los objetivos marcados. Realizar un diagnóstico integral de las hepatitis virales, es decir, en una única extracción analítica, tiene numerosas ventajas. Ayuda a identificar nuevas infecciones y detectar coinfecciones siendo, además, una herramienta asistencial para disminuir los costes adicionales ocasionados por repeticiones de extracciones y visitas innecesarias(50, 51). Algunos estudios que evalúan el diagnóstico integral para el VHB y el VHC muestran resultados positivos en la detección y en el diagnóstico temprano, además de detectar a pacientes coinfectados con otros virus como el

VIH(50-54). Igualmente, dado el alto riesgo de contraer infecciones virales crónicas y la baja asistencia sanitaria de la población de riesgo o colectivos vulnerables, la realización del diagnóstico integral en los centros comunitarios ha demostrado ser viable, factible y efectiva, consiguiendo minimizar las oportunidades de pruebas perdidas, optimizar su cobertura y mostrar resultados positivos en términos de tasas de prueba(50, 52, 53, 55, 56).

Recomendaciones para un diagnóstico integral de las hepatitis virales.

En línea con lo anterior, se realizan una serie de recomendaciones dirigidas a la realización del diagnóstico integral de las hepatitis virales crónicas (B, C y D) (Tabla 1, Figura 1):

Hepatitis B

- En todos los sujetos en los que se detecte por primera vez el HBsAg, se recomienda en la misma extracción analítica, el diagnóstico molecular de la infección procediendo a la determinación del ADN-VHB.
- Del mismo modo, se deben descartar en la misma extracción analítica, las coinfecciones por VHD y VHC, mediante la detección del anti-VHD y anti-VHC, respectivamente.
- Todos los pacientes con HBsAg positivo, independientemente del resultado del ADN-VHB (positivo o negativo) y/o de la presencia de algún marcador para el diagnóstico de las hepatitis C y D (anti-VHD, anti-VHC), deben ser remitidos y evaluados por un médico experto en hepatitis virales.

Hepatitis D

- En todos los pacientes en los que se detecte anti-VHD positivo, se debe determinar el ARN-VHD mediante técnicas moleculares.
- Además, en aquellos pacientes HBsAg positivos, ya diagnosticados con anterioridad y con conductas de riesgo, se debe repetir la serología anti-VHD de forma periódica.
- Todos los pacientes con una hepatitis D deben ser remitidos a un médico experto en hepatitis virales para su evaluación y tratamiento si procede.

Hepatitis C

- En todos los sujetos en los que se detecte por primera vez el anti-VHC, se debe determinar, siempre que sea posible, en la misma extracción analítica, la presencia del ARN-VHC mediante técnicas moleculares o, en caso de no ser posible, el antígeno del core del VHC (VHC-Ag).
- Además, en todos los sujetos anti-VHC positivos se debe descartar, en la misma extracción sanguínea una infección por VHB mediante la determinación del HBsAg.

- Todos los pacientes anti-VHC positivos en los que se detecte ARN-VHC y/o antigenemia, deben ser remitidos para su evaluación por un médico experto en hepatitis virales.
- Además, en aquellos pacientes anti-VHC positivos diagnosticados y curados con anterioridad, pero con conductas de riesgo, se debe repetir la viremia ARN-VHC de forma periódica como recomiendan las guías para detectar precozmente las reinfecciones y evitar la transmisión

Otras recomendaciones diagnósticas

Los pacientes con hepatitis virales crónicas tienen un mayor riesgo de tener otras infecciones como la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) o por el VIH, debido a los factores de riesgo comunes de exposición(1, 57). La coinfección puede alterar la historia natural de cada uno de estos virus y provocar un incremento en la comorbilidad y en la mortalidad asociada(57). La hepatitis A es una infección aguda y las personas que la padecen generalmente se recuperan sin necesidad de tratamiento. Aunque en España era una infección casi inexistente, a partir del 2016 ha habido brotes importantes en algunas regiones de nuestro país motivados por las prácticas sexuales de riesgo entre HSH(58-61) o entre migrantes de países de la UE con baja tasa de vacunación(62, 63). Su diagnóstico permite identificar a las personas con inmunidad, es decir, que han padecido la infección y tienen anticuerpos, o por el contrario que no la han sufrido y podrían ser candidatas a vacunación para evitar la infección(11, 64). Por otro parte, un número considerable de personas con hepatitis virales también padecen otras infecciones como el VIH. Un estudio mostró que la coinfección por VHC y VIH en pacientes con VHB crónica se produjo en el 6,3% y 3,1%, respectivamente(65). La coinfección es muy común, sobre todo, en personas con antecedentes de exposición o comportamientos de alto riesgo como son las personas que se inyectan drogas, los sujetos condenados a penas privativas y no privativas de libertad, los HSH y los trabajadores sexuales dado que son virus que comparten vías de transmisión. Se estima que en el mundo alrededor de 2,3 millones de personas que padecen VIH están afectados por el VHC y 2,7 millones por el VHB(66). En España, la coinfección por VIH/VHB se ha mantenido estable durante una década, situándose en un 3,2% en el 2018, además el 26,3% de los coinfectados presentaban anticuerpos contra el VHD(67). Por otro lado, la coinfección VIH/VHC ha ido disminuyendo en España, situándose en un 2,2% en 2019(68). Las guías clínicas sobre el manejo de los pacientes con VIH recomiendan cribado sistemático de las infecciones por los virus de la hepatitis B y C(69).

La integración del diagnóstico del VHA y VIH al realizar una prueba para cualquier otra hepatitis viral ayudaría a la detección de casos de coinfección y sería una oportunidad para realizar la prueba a los colectivos con dificultades de asistir a la atención sanitaria dada su aceptabilidad y viabilidad, sobre todo si se realiza a través de prueba rápida en los centros donde acuden, como por ejemplo, los centros de reducción de daños(70).

Recomendaciones:

- En todos los pacientes con una hepatitis viral crónica (B, C y/o D) se debe determinar la presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A de tipo IgG o totales.
- Asimismo, en todos los pacientes con una hepatitis viral crónica, se debe descartar la existencia de una infección por el VIH.
- Y, finalmente, se debe realizar HBsAg y anti-VHC en todos los pacientes con una serología positiva frente al VIH.
- Estas determinaciones se deben efectuar, cuando sea posible, en la misma extracción analítica que el resto de los marcadores virales.

Simplificación diagnóstica

La prevalencia de las hepatitis virales, en concreto de la hepatitis C, ha descendido notablemente tras la adopción de acciones dirigidas a su eliminación(25) pero, todavía hay poblaciones infradiagnosticadas, con prevalencia alta, como son los grupos de riesgo o los colectivos vulnerables, en las que la detección y el posterior acceso a tratamiento sigue siendo un desafío(7).

El diagnóstico tradicional de las infecciones en nuestro país requiere de varias visitas al especialista. Primero se realiza una serología y si es positiva se analiza la carga viral suponiendo una espera entre pruebas que puede generar un retraso en el diagnóstico de hasta 12 semanas(71). Esta estrategia conlleva ineficiencias en el manejo de las infecciones que implican pérdidas en el seguimiento de los pacientes suponiendo una importante barrera para la eliminación. Es necesario cambiar el abordaje de las hepatitis virales para conseguir mejoras en la vinculación con la atención sanitaria y reducir la demora en el acceso al tratamiento(72). Estrategias enfocadas a la simplificación diagnóstica como el diagnóstico en un único paso (DUSP), es decir, determinación de anticuerpos frente al VHC y, en caso de que sean positivos, determinación del ARN-VHC en la misma muestra, son avaladas por sociedades científicas y organismos nacionales e internacionales(73) y han mostrado su eficiencia en el cribado, en particular en la hepatitis C(74-77). Comparado con los métodos tradicionales, el DUSP incrementa la efectividad diagnóstica reduciendo los casos de infra-diagnóstico cerca del 56% (de 74,4 a 20,2%), en todos los entornos, especialmente en los centros de usuarios de drogas y

en atención primaria(78), evita pérdidas en la derivación ocasionadas por las demoras y permite que un mayor número de pacientes sean evaluados para recibir tratamiento(72, 77, 79-82). Un estudio realizado en España mostró que la proporción de pacientes derivados al especialista para la evaluación de inicio de tratamiento aumentó desde de un 55% a un 83% al implantarse el DUSP(72). Otro estudio que incluyó poblaciones de difícil acceso, como son los usuarios de drogas, la implementación del DUSP supuso un incremento en los diagnósticos del 20,8% y del 32,7% en el acceso a tratamiento(80). Además, la adopción de estrategias de simplificación diagnóstica optimiza los recursos disponibles y el tiempo implicando una reducción de la sobrecarga de los servicios de atención sanitaria(74).

Por otro lado, la estrategia del DUSP debería ser complementada con la posibilidad de tener acceso a los sistemas de gestión informáticos que sirvan de conexión entre los centros externos, atención primaria y especializada y conseguir mejoras en los programas de detección y seguimiento posterior hasta el inicio de tratamiento. La comunicación entre centros mediante la introducción de una cita automática ante un caso positivo e incluso una llamada posterior después de realizar un test reflejo podría incrementar el acceso a tratamiento hasta en un 45,2%(81). Durante estos últimos años se han realizado grandes esfuerzos por mejorar las estrategias diagnósticas en los hospitales españoles siendo un 89% los hospitales que tienen implantado el DUSP en el 2019, frente al 30% en 2017. A pesar de ello, todavía sigue habiendo un porcentaje de hospitales que utilizan el método tradicional teniendo medios y capacidad para realizarlo(71, 75) lo cual es un motivo para seguir insistiendo en los beneficios que supone y promover su utilización entre los profesionales sanitarios con el objetivo de que las barreras para el diagnóstico disminuyan. Por ello, se recomienda:

- La simplificación de la cascada del diagnóstico de los pacientes con hepatitis virales y el acceso al tratamiento.
- El diagnóstico y el seguimiento del paciente, en la mayor parte de los casos, se deberá reducir al menor número de consultas posibles hasta el inicio del tratamiento.
- El seguimiento posterior dependerá de las características del paciente y del tipo de enfermedad que padece.

Atención preferente en *Point-of-Care*

Hay ciertos colectivos vulnerables con prevalencias altas donde se concentra la mayor parte de los nuevos diagnósticos de hepatitis virales que, por sus características, no acuden de forma habitual a los servicios sanitarios. En estos colectivos existe un alto riesgo de pérdida en todas las etapas de la cascada de atención(83) y la realización de la prueba mediante la venopunción puede suponer un rechazo de acceso al cribado. El uso de pruebas rápidas y de sangre seca

permiten un diagnóstico descentralizado(84), es decir, un diagnóstico serológico y virológico de las infecciones en el PoC siendo una forma de acercar la prueba diagnóstica a las poblaciones de difícil acceso sin necesidad de que el paciente se mueva de su entorno, en lo que se llaman test diagnósticos descentralizados(85). Estas pruebas han demostrado ser efectivas y eficientes para facilitar el acceso a la detección en entornos comunitarios, incrementar la notificación de casos, reducir significativamente el tiempo hasta el diagnóstico, aumentar los inicios de tratamiento y reducir costes sanitarios(77, 86-94), aun en la época de COVID(35), además de mostrar una precisión diagnóstica para evaluar las hepatitis virales(77, 93, 95, 96). De igual modo, su uso es viable y factible, incluso para el VIH, fuera del sistema de atención médica habitual y tienen una excelente aceptabilidad entre los usuarios principalmente por evitar desplazamientos y por la preferencia de ofrecer los resultados en el mismo día o en un periodo de tiempo reducido(93, 97-101). Este tipo de pruebas junto con estrategias “*Test and Treat*” también pueden ser utilizadas en entornos penitenciarios(102) donde los tiempos en la cascada de atención llegan a reducirse en 4 días el cribado (6 vs 2 días), 11 días la evaluación (14 vs 3 días) y 35 días el acceso a tratamiento (36 vs 1 día) frente al manejo clínico habitual(103).

Las pruebas en el PoC(13, 73), posibilitan la simplificación diagnóstica permitiendo realizar el cribado en entornos fuera del ámbito hospitalario donde no se dispone de accesos a las pruebas de venopunción(77) y avanzar hacia una atención descentralizada, reduciendo las pérdidas en los centros de conductas adictivas o reducción de daños (77, 90, 93, 104, 105). Este tipo de técnicas no precisa personal sanitario, pero sí una formación previa que facilite la aceptación por el usuario(52). Los resultados de estas técnicas debe incorporarse al registro de los laboratorios de microbiología y a la historia clínica electrónica.

Recomendaciones:

- Se recomienda la integración de los resultados de las pruebas PoC y su supervisión por parte de los laboratorios centrales de Microbiología, así como, la inclusión de los resultados en la historia clínica del paciente.
- Con el fin de acceder a pacientes que no acuden a la consulta médica de forma habitual (p.ej. personas en los programas de reducción de daños), es necesario la integración de programas de cribado para la detección de pacientes con infección activa, acompañada de una actuación posterior para el seguimiento y tratamiento, si fuera necesario.

Alertas automatizadas

Aunque el diagnóstico de la infección se ha incrementado en los últimos años, todavía existen numerosas personas infectadas y no detectadas por el sistema sanitario. Configurar sistemas de alerta incorporados en la historia clínica electrónica del paciente a partir de datos clínicos relacionados con el riesgo de infección, ayudaría a identificar y a notificar al especialista de la necesidad de realizar una serología ante cualquier posible hepatitis viral, favoreciendo así el diagnóstico precoz(106). Estas alertas son útiles en atención primaria, basadas en la edad como factor de riesgo(107-110) llegando a incrementarse entre 5 y 15,8 veces respecto a la práctica clínica habitual (109, 111). Igualmente, cuando la alerta es introducida en atención hospitalaria en población nacida entre 1945 y 1965, el diagnóstico se incrementó un 342% en un año, así como el enlace con la atención e inicio de tratamiento (del 67% al 92%, del 32% al 18%, respectivamente), disminuyendo notablemente las pérdidas de seguimiento(110). Asimismo, existe una brecha entre el diagnóstico y la vinculación con la atención de las hepatitis virales, existiendo pacientes con evaluaciones incompletas en el sistema. Estas pérdidas, en su mayoría son causadas cuando la petición de la prueba se realiza desde atención primaria(112). Existe un porcentaje variable de diagnósticos incompletos: alrededor del 64%(113) y entre un 14-58%(112-114) de pacientes tienen una determinación de HBsAg o anti-VHC. Con un resultado positivo, nunca se completó el estudio con técnicas moleculares, o no llegaron a consulta.

El uso de alertas electrónicas es factible y una oportunidad de mejora para potenciar la detección de pacientes infectados con hepatitis virales y su vinculación con la atención y el tratamiento(115) y es una estrategia coste-efectiva para el sistema sanitario(116).

Recomendaciones:

- Informar al médico de Atención Primaria y/o al especialista de la existencia de una hepatitis viral, a través de una alerta electrónica.
- Se recomienda la creación de sistemas de citación automatizada del paciente con el especialista. De forma alternativa y, si esto no fuera posible, establecer un sistema de alerta al servicio encargado de gestionar la cita.

Programas de educación, prevención y difusión.

Las hepatitis virales crónicas son enfermedades que no suelen presentar síntomas hasta estadios avanzados. Por ello, es fundamental la formación y sensibilización de los profesionales sanitarios, especialmente en atención primaria, sobre la importancia de la detección de casos no diagnosticados en población general, así como de la presencia de factores de riesgo(13). Asimismo, la descentralización del proceso de cribado y tratamiento genera también la necesidad de formar al personal no sanitario para reducir el estigma e incrementar la

aceptación del cribado(52). Por otra parte, la educación de las poblaciones de riesgo y colectivos vulnerables orientada a informar sobre los factores de riesgo, las consecuencias de la enfermedad hepática y las ventajas del tratamiento, mejoraría la prevención, la detección de casos y la vinculación con la atención sanitaria(117). De esta forma, un estudio mostró que la educación unida a herramientas como las alertas electrónicas puede llegar a aumentar las tasas de detección aproximadamente 10 veces(109). De igual forma, la sociedad civil juega un papel fundamental en la eliminación de las hepatitis virales(118) siendo clave en el acercamiento a poblaciones vulnerables. Es necesario involucrarla para promover planes de actuación sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento y hacerla partícipe de las intervenciones de salud pública en los distintos ámbitos(119). Así, el diseño de campañas dirigidas a la sociedad civil ayudaría a concienciar sobre la importancia de hepatitis virales, además de reducir el estigma de la enfermedad.

Las recomendaciones en este sentido van dirigidas a:

- Se recomienda incrementar la formación y la concienciación de todos los profesionales sanitarios, y en especial de los profesionales de Atención Primaria, sobre la importancia de realizar la búsqueda activa de pacientes para conseguir los objetivos de control y eliminación de las hepatitis B, C y D.
- Intensificar el papel de las sociedades científicas, a través de campañas de concienciación y formación dirigidas a profesionales sanitarios y pacientes.
- Ampliar la información, de forma general, a la sociedad civil sobre la importancia de realizar una prueba para detectar hepatitis virales, a través de campañas de concienciación avaladas por las sociedades científicas.

Conclusiones

El diagnóstico de la infección por los virus de las hepatitis B, C y D sigue siendo un desafío de salud pública. Todavía hay un elevado número de personas que desconocen su estado de infección. El establecimiento del diagnóstico y la vinculación al tratamiento son claves para lograr el objetivo de la OMS para 2030 a nivel mundial. El diagnóstico integral de las hepatitis virales (B, C y D) en una única extracción analítica permite un diagnóstico más rápido, disminuye el número de visitas al centro médico, evita pérdidas de seguimiento, y facilita el acceso a un tratamiento eficaz. Así mismo, la descentralización del diagnóstico en el PoC permite a los colectivos más vulnerables aumentar el acceso al diagnóstico y la derivación a la atención médica y el tratamiento. Por último, es esencial la colaboración entre los diferentes actores implicados en el proceso de búsqueda, diagnóstico y tratamiento de personas con

hepatitis virales, y especial, los relacionados con las poblaciones de riesgo y los colectivos vulnerables, si queremos conseguir su eliminación en un futuro cercano.

Journal Pre-proof

Tabla 1. Puntos clave en el consenso para un diagnóstico integral de las hepatitis virales en una única extracción analítica

- a) Recomendaciones diagnóstico integral a efectuar si es posible en la misma extracción analítica:
 - a. En todos los sujetos en los que se detecte el HBsAg, se recomienda efectuar la determinación del ADN-VHB. Además, se debe descartar las coinfecciones por VHD y VHC, mediante la detección de anti-VHD y anti-VHC.
 - b. En todos los pacientes en los que se detecte anti-VHD positivo, se debe determinar el ARN-VHD.
 - c. En todos los sujetos en los que se detecte por primera vez el anti-VHC positivo se debe determinar la presencia del ARN-VHC. Además, en todos los sujetos anti-VHC positivos se debe descartar una infección por VHB, mediante la determinación del HBsAg.

- b) Otras recomendaciones diagnósticas
 - a. Todos los pacientes con HBsAg positivo, independientemente de la positividad o negatividad del ADN-VHB y/o anti-VHD, así como todos los pacientes anti-VHC positivos en los que se detecte ARN-VHC, deben ser remitidos para ser evaluados por un médico experto en hepatitis virales.
 - b. En aquellos pacientes anti-VHC positivos diagnosticados y curados con anterioridad, pero con conductas de riesgo, se debe repetir la viremia ARN-VHC de forma periódica.
 - c. En todos los pacientes con una hepatitis viral crónica (B, C y/o D) se debe determinar la presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A de tipo IgG o totales.
 - d. En todos los pacientes con una hepatitis viral crónica, se debe descartar la existencia de una infección por el VIH.
 - e. Y, finalmente, se debe realizar HBsAg y anti-VHC en todos los pacientes con una serología positiva frente al VIH.

- c) Medidas generales:
 - a. Simplificación de la cascada del diagnóstico de los pacientes con hepatitis virales y del acceso al tratamiento.
 - b. Se recomienda la integración de los resultados de las pruebas Point-of-Care (POC) y la supervisión por parte de los laboratorios centrales de Microbiología.

- c. Implementación de sistemas de alerta automatizados.
- d. Se recomienda la creación de sistemas de citación automatizada.
- e. Implementar programas de educación, prevención y difusión.

Journal Pre-proof

Figura 1. Recomendaciones para el diagnóstico integral de las hepatitis virales crónicas en una única extracción analítica.

Journal Pre-proof

Referencias:

1. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021: hacia el fin de las hepatitis víricas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2016 2016. Report No.: Contract No.: WHO/HIV/2016.06.
2. Salud OMDl. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021: hacia el fin de las hepatitis víricas. Organización Mundial de la Salud, 2016 2016. Report No.: WHO/HIV/2016.06.
3. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2020;73(3):523-32. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.
4. Paik JM, Golabi P, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2020;72(5):1605-16. doi: 10.1002/hep.31173.
5. Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llop E, Escudero MD, Hernandez-Conde M, Puchades L, Redondo C, Fortea JI, Gil de Miguel A, Serra MA, Calleja JL, Crespo J. Update on epidemiology of hepatitis B in a low-endemic European country: There is still much to do. *Journal of viral hepatitis*. 2020;27(11):1261-5. doi: 10.1111/jvh.13350.
6. Crespo J, Cuadrado A, Perello C, Cabezas J, Llerena S, Llorca J, Cedillo S, Llop E, Escudero MD, Hernandez Conde M, Puchades L, Redondo C, Fortea JI, Gil de Miguel A, Serra MA, Lazarus JV, Calleja JL. 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. Epub 2019/11/23. doi: 10.1111/jvh.13238. PubMed PMID: 31755634.
7. Falla AM, Hofstraat SHI, Duffell E, Hahné SJM, Tavoschi L, Veldhuijzen IK. Hepatitis B/C in the countries of the EU/EEA: a systematic review of the prevalence among at-risk groups. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):79. doi: 10.1186/s12879-018-2988-x.
8. Alarcon Linares ME, Torres Cantero A, Subira C, Ramirez Rubio O, Crespo J, Lazarus JV, Requena-Mendez A. Geographic analysis and estimation of hepatitis C cases in migrant populations living in Spain: is a country-based screening strategy appropriate? *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(8):615-25. Epub 2019/07/19. doi: 10.17235/reed.2019.6117/2018. PubMed PMID: 31317761.
9. Buti M, Stepanova M, Palom A, Riveiro-Barciela M, Nader F, Roade L, Esteban R, Younossi Z. Chronic hepatitis D associated with worse patient-reported outcomes than chronic

- hepatitis B. *JHEP reports: innovation in hepatology*. 2021;3(3):100280. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100280.
10. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Treatment of Chronic Hepatitis B Virus with Oral Anti-Viral Therapy. *Clin Liver Dis*. 2021;25(4):725-40. Epub 2021/10/02. doi: 10.1016/j.cld.2021.06.003. PubMed PMID: 34593150.
11. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;67(4):1560-99. doi: 10.1002/hep.29800.
12. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, García-Samaniego J. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterologia Y Hepatologia*. 2020;43(9):559-87. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.03.011.
13. Crespo J, Albillos A, Buti M, Calleja JL, Garcia-Samaniego J, Hernandez-Guerra M, Serrano T, Turnes J, Acin E, Berenguer J, Berenguer M, Colom J, Fernandez I, Fernandez Rodriguez C, Fornis X, Garcia F, Rafael G, Lazarus JV, Molero JM, Molina E, Perez Escanilla F, Pineda JA, Rodriguez M, Romero M, Roncero C, Saiz de la Hoya P, Sanchez Antolin G. Elimination of hepatitis C. Positioning document of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterologia y hepatologia*. 2019;42(9):579-92. Epub 2019/10/09. doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.002. PubMed PMID: 31594683.
14. Roade L, Riveiro-Barciela M, Esteban R, Buti M. Long-term efficacy and safety of nucleos(t)ides analogues in patients with chronic hepatitis B. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021;8:2049936120985954. doi: 10.1177/2049936120985954.
15. Ogawa E, Kawano A, Ooho A, Furusyo N, Satoh T, Takahashi K, Kajiwara E, Dohmen K, Nakamuta M, Azuma K, Koyanagi T, Yamashita N, Yanagita K, Ichiki Y, Kuniyoshi M, Yamashita N, Morita C, Sugimoto R, Kato M, Shimoda S, Nomura H, Hayashi J, Kyushu University Liver Disease Study G. Long-term hepatic function of patients with compensated cirrhosis following successful direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(2):371-7. Epub 2021/10/08. doi: 10.1111/jgh.15703. PubMed PMID: 34618379.
16. Younossi ZM, Racila A, Muir A, Bourliere M, Mangia A, Esteban R, Zeuzem S, Colombo M, Manns M, Papatheodoridis GV, Buti M, Chokkalingam A, Gaggar A, Nader F, Younossi I, Henry L, Stepanova M. Long-term Patient-Centered Outcomes in Cirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C After Achieving Sustained Virologic Response. *Clin Gastroenterol Hepatol*.

2022;20(2):438-46. Epub 2021/01/26. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.026. PubMed PMID: 33493697.

17. Crespo G, Trota N, Londono MC, Mauro E, Baliellas C, Castells L, Castellote J, Tort J, Fornis X, Navasa M. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol.* 2018;69(1):11-7. Epub 2018/02/27. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.012. PubMed PMID: 29481821.
18. Calvaruso V, Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol.* 2020;73(6):1548-56. Epub 2020/08/11. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.006. PubMed PMID: 32777323.
19. Mennini FS, Marcellusi A, Robbins Scott S, Montilla S, Craxi A, Buti M, Gheorghe L, Ryder S, Kondili LA. The impact of direct acting antivirals on hepatitis C virus disease burden and associated costs in four european countries. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2021;41(5):934-48. doi: 10.1111/liv.14808.
20. Turnes J, Dominguez-Hernandez R, Casado MA. Value and innovation of direct-acting antivirals: long-term health outcomes of the strategic plan for the management of hepatitis C in Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(12):809-17. Epub 2017/11/21. doi: 10.17235/reed.2017.5063/2017. PubMed PMID: 29152988.
21. Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo LM, Alonso S, Fernández-Bolaños A, Gutiérrez ML, Hidalgo-Vega Á, de la Fuente E, Fernández-Rodríguez CM. Labour productivity losses caused by premature death associated with hepatitis C in Spain. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2015;27(6):631-7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000336.
22. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Henry L, Hunt S. Sofosbuvir and ledipasvir improve patient-reported outcomes in patients co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Journal of viral hepatitis.* 2016;23(11):857-65. Epub 2016/11/03. doi: 10.1111/jvh.12554. PubMed PMID: 27291391.
23. Rodríguez-Tajes S, Domínguez Á, Carrión JA, Buti M, Quer JC, Morillas RM, López C, Torras X, Baliellas C, Vergara M, Forner M, Zaragoza N, Salò J, Rigau J, Caballeria L, Mariño Z, Janè M, Colom J, Fornis X, Lens S. Significant decrease in the prevalence of hepatitis C infection after the introduction of direct acting antivirals. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2020;35(9):1570-8. doi: 10.1111/jgh.14984.
24. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, Mamonova N, Geyvandova N, Viacheslav M, Sagalova O, Stepanova T, Manuilov D, Suri V, An Q, Flaherty JF, Osinusi A, zur Wiesch JS, Cornberg M, Zeuzem S, Lampertico P. Efficacy and safety of bulevirtide monotherapy given at 2 mg or 10 mg dose level once daily for treatment of chronic hepatitis delta: week 48 primary end point results from a phase 3 randomized,

multicenter, parallel design study. *Journal of Hepatology*. 2022;77:S4-S5. doi: 10.1016/S0168-8278(22)00433-0.

25. Polaris Observatory HCVC. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(5):396-415. Epub 2022/02/19. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6. PubMed PMID: 35180382.

26. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. STRATEGIC PLAN FOR TACKLING HEPATITIS C IN THE SPANISH NATIONAL HEALTH SYSTEM 2015 [cited 2020 Dec 2020]. Available from:

https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/PEAHC_eng.pdf.

27. Razavi H, Sanchez Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int*. 2020;40(3):522-9. Epub 2019/12/10. doi: 10.1111/liv.14324. PubMed PMID: 31815353.

28. Aguilera A, Eiros JM, Garcia F. Impact of COVID-19 pandemic on hepatitis C elimination from the clinical microbiologist perspective. Are we ready? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;39(9):475-6. Epub 2021/08/30. doi: 10.1016/j.eimce.2021.08.004. PubMed PMID: 34454863; PMCID: PMC8387201.

29. Wingrove C, James C, Wang S. The impact of COVID-19 on hepatitis services and civil society organisations. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(9):682-4. Epub 2021/07/31. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00263-6. PubMed PMID: 34329627; PMCID: PMC8316644.

30. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Jalan R, Moreau R, Cornberg M, Berg T. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP reports: innovation in hepatology*. 2020;2(5):100169. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100169.

31. Rehman ST, Rehman H, Abid S. Impact of coronavirus disease 2019 on prevention and elimination strategies for hepatitis B and hepatitis C. *World journal of hepatology*. 2021;13(7):781-9. doi: 10.4254/wjh.v13.i7.781.

32. Pley CM, McNaughton AL, Matthews PC, Lourenço J. The global impact of the COVID-19 pandemic on the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B virus (HBV) infection. *BMJ global health*. 2021;6(1):e004275. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004275.

33. Picchio CA, Valencia J, Doran J, Swan T, Pastor M, Martró E, Colom J, Lazarus JV. The impact of the COVID-19 pandemic on harm reduction services in Spain. *Harm Reduction Journal*. 2020;17(1):87. doi: 10.1186/s12954-020-00432-w.

34. Morales-Arráez D, Benítez-Zafra F, Díaz-Flores F, Medina-Alonso MJ, Santiago LG, Pérez-Pérez V, Gutiérrez-Nicolás F, Hernández-Guerra M. Hepatitis C diagnosis slowdown in

- high-prevalence groups and using decentralised diagnostic strategies during the COVID-19 pandemic. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva*. 2022. doi: 10.17235/reed.2022.8412/2021.
35. Picchio CA, Lens S, Hernandez-Guerra M, Arenas J, Andrade RJ, Crespo J, García-Samaniego J, Romero-Gómez M, Turnes J, Calleja JL, Simón MÁ, White TM, Riveiro-Barciela M, Pocurull A, Morales-Arreaez D, Gómez A, Buti M, Lazarus JV. Late presentation of chronic HBV and HCV patients seeking first time specialist care in Spain: a 2-year registry review. *Scientific reports*. 2021;11(1):24133. doi: 10.1038/s41598-021-01885-0.
36. Buti M, Dominguez-Hernandez R, Casado MA. Impact of the COVID-19 pandemic on HCV elimination in Spain. *J Hepatol*. 2021;74(5):1246-8. Epub 2020/12/29. doi: 10.1016/j.jhep.2020.12.018. PubMed PMID: 33358780; PMCID: PMC7749992.
37. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E, Estes C, Gamkrelidze I, Ma S, Pawlotsky JM, Razavi-Shearer D, Razavi H, Waked I, Zeuzem S, Craxi A. Impact of COVID-19 on global hepatitis C elimination efforts. *J Hepatol*. 2020. Epub 2020/08/11. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.042. PubMed PMID: 32777322; PMCID: PMC7411379.
38. Calleja JL, Aguilera A, Buti M, Crespo J, García F, Jorquera F, Morano LE, Macias J, Lazarus JV. Ten steps to eliminating hepatitis C in hospitals. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2022. doi: 10.1038/s41575-022-00647-1.
39. Lazarus JV, Picchio CA, Byrne CJ, Crespo J, Colombo M, Cooke GS, Dore GJ, Grebely J, Ward JW, Dillon JF. A Global Systematic Review of Hepatitis C Elimination Efforts through Micro-Elimination. *Seminars in liver disease*. 2022;42(2):159-72. doi: 10.1055/a-1777-6112.
40. Crespo J, Diaz-Gonzalez A, Iruzubieta P, Llerena S, Cabezas J. SARS-CoV-2 massive testing: A window of opportunity to catch up with HCV elimination. *J Hepatol*. 2021;74(4):966-7. Epub 2020/10/12. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.001. PubMed PMID: 33039405; PMCID: PMC7544696.
41. Crespo J, Diaz-Gonzalez A, Cabezas J. HCV detection is possible during SARS CoV-2 testing; and throughout COVID-19 vaccination? *J Hepatol*. 2021;75(2):486-7. Epub 2021/05/11. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.043. PubMed PMID: 33971225; PMCID: PMC8103740.
42. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98. Epub 2017/04/22. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. PubMed PMID: 28427875.
43. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J,

- Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*. 2016;10(1):1-98. doi: 10.1007/s12072-015-9675-4.
44. Panel A-IHG. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;67(10):1477-92. Epub 2018/09/15. doi: 10.1093/cid/ciy585. PubMed PMID: 30215672; PMCID: PMC7190892.
45. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67(2):370-98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
46. Aguilera A, Rodriguez-Calvino J, de Mendoza C, Soriano V. Short article: Hepatitis delta in patients with resolved hepatitis B virus infection. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(9):1063-5. Epub 2018/06/22. doi: 10.1097/MEG.0000000000001187. PubMed PMID: 29927770.
47. Aguilera A, Trastoy R, Barreiro P, Costa JJ, de Mendoza C, Pena JM, Soriano V. Decline and changing profile of hepatitis delta among injection drug users in Spain. *Antiviral therapy*. 2018;23(1):87-90. Epub 2017/03/30. doi: 10.3851/IMP3161. PubMed PMID: 28353446.
48. Ordieres C, Navascues CA, Gonzalez-Dieguez ML, Rodriguez M, Cadahia V, Varela M, Rodrigo L, Rodriguez M. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;29(3):277-83. Epub 2016/12/03. doi: 10.1097/MEG.0000000000000795. PubMed PMID: 27902514.
49. Hernandez-Evole H, Briz-Redon A, Berenguer M. Changing delta hepatitis patient profile: A single center experience in Valencia region, Spain. *World J Hepatol*. 2020;12(6):277-87. Epub 2020/08/04. doi: 10.4254/wjh.v12.i6.277. PubMed PMID: 32742570; PMCID: PMC7364323.
50. Gasbarrini N, Dubravić D, Combs L, Dišković A, Ankiersztejn-Bartczak M, Colaiaco F, Wawer I, Wysocki P, Rosińska M, Marzec-Boguslawska A, Collins B, Simões D, Jakobsen ML, Raben D. Increasing integrated testing in community settings through interventions for change, including the Spring European Testing Week. *BMC infectious diseases*. 2021;21(Suppl 2):874. doi: 10.1186/s12879-021-06555-0.
51. Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, Easterbrook P. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC infectious diseases*. 2017;17(Suppl 1):699. doi: 10.1186/s12879-017-2775-0.

52. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Carrat F, Nau J, Pauti M-D, Rougier H, Girard P-M, Lacombe K. Simultaneous Human Immunodeficiency Virus-Hepatitis B-Hepatitis C Point-of-Care Tests Improve Outcomes in Linkage-to-Care: Results of a Randomized Control Trial in Persons Without Healthcare Coverage. *Open forum infectious diseases*. 2015;2(4):ofv162. doi: 10.1093/ofid/ofv162.
53. Matulionytė R, Jakobsen ML, Grecu VI, Grigaitiene J, Raudonis T, Stoniene L, Olteanu M, de la Mora L, Raben D, Sullivan AK. Increased integrated testing for HIV, hepatitis C and sexually transmitted infections in health care facilities: results from the INTEGRATE Joint Action pilots in Lithuania, Romania and Spain. *BMC infectious diseases*. 2021;21(Suppl 2):845. doi: 10.1186/s12879-021-06537-2.
54. Mason LMK, Veldhuijzen IK, Duffell E, van Ahee A, Bunge EM, Amato-Gauci AJ, Tavošči L. Hepatitis B and C testing strategies in healthcare and community settings in the EU/EEA: A systematic review. *Journal of viral hepatitis*. 2019;26(12):1431-53. doi: 10.1111/jvh.13182.
55. Eborall H, Wobi F, Ellis K, Willars J, Abubakar I, Griffiths C, Pareek M. Integrated screening of migrants for multiple infectious diseases: Qualitative study of a city-wide programme. *EClinicalMedicine*. 2020;21:100315. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100315.
56. Sequeira-Aymar E, Cruz A, Serra-Burriel M, di Lollo X, Gonçalves AQ, Camps-Vilà L, Monclus-Gonzalez MM, Revuelta-Muñoz EM, Busquet-Solé N, Sarriegui-Domínguez S, Casellas A, Llorca MRD, Aguilar-Martín C, Jacques-Aviñó C, Hargreaves S, Requena-Méndez A. Improving the detection of infectious diseases in at-risk migrants with an innovative integrated multi-infection screening digital decision support tool (IS-MiHealth) in primary care: A pilot cluster-randomized controlled trial. *Journal of Travel Medicine*. 2021:taab100. doi: 10.1093/jtm/taab100.
57. Rana U, Driedger M, Sereda P, Pan S, Ding E, Wong A, Walmsley S, Klein M, Kelly D, Loutfy M, Thomas R, Sanche S, Kroch A, Machouf N, Roy-Gagnon M-H, Hogg R, Cooper CL, Collaboration COCC. Characteristics and outcomes of antiretroviral-treated HIV-HBV co-infected patients in Canada? *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):982. doi: 10.1186/s12879-019-4617-8.
58. Fortea JI, Fernandez Gonzalez M, Samaniego Vega L, Puente A, Cuadrado A, Cabezas J, Llerena S, Saez Lopez A, Crespo J, Fabrega E. Epidemiology and clinical course of hepatitis A in Cantabria before and after the epidemic outbreak of June 2016. *Revista clinica espanola*. 2019. Epub 2019/10/14. doi: 10.1016/j.rce.2019.08.005. PubMed PMID: 31606120.

59. Ibáñez-Tomás E, Gasch-Gallén À. Sexual practices and the risk of Hepatitis A in men who have sex with men in Spain. *Journal of Nursing Management*. 2021;29(1):32-42. doi: 10.1111/jonm.13179.
60. Fraile M, Barreiro Alonso E, de la Vega J, Rodriguez M, Garcia-Lopez R, Rodriguez M. Acute hepatitis due to hepatitis A virus during the 2017 epidemic expansion in Asturias. Spain. *Medicina clinica*. 2019;152(10):391-4. Epub 2018/10/20. doi: 10.1016/j.medcli.2018.07.009. PubMed PMID: 30337113.
61. Hernandez Bustabad A, Morales Arraez D, Gonzalez A, de Vera A, Diaz-Flores F, Lecuona Fernandez M, Gomez-Sirvent JL, Avellon Calvo A, Hernandez-Guerra M. Sexual behaviour and poor hygiene are related to recent hepatitis a virus community outbreaks. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(6):448-55. Epub 2020/05/27. doi: 10.17235/reed.2020.6687/2019. PubMed PMID: 32450702.
62. Deal A, Halliday R, Crawshaw AF, Hayward SE, Burnard A, Rustage K, Carter J, Mehrotra A, Knights F, Campos-Matos I, Majeed A, Friedland JS, Edelstein M, Mounier-Jack S, Hargreaves S, (ESGITM) ESoCMaIDSGfIiTAM. Migration and outbreaks of vaccine-preventable disease in Europe: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(12):e387-e98. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00193-6.
63. Norman FF, Comeche B, Martinez-Lacalzada M, Perez-Molina JA, Gullon B, Monge-Maillo B, Chamorro S, Lopez-Velez R. Seroprevalence of vaccine-preventable and non-vaccine-preventable infections in migrants in Spain. *J Travel Med*. 2021;28(4). Epub 2021/02/22. doi: 10.1093/jtm/taab025. PubMed PMID: 33611577.
64. Domínguez A, Varela C, Soldevila N, Izquierdo C, Guerrero M, Peñuelas M, Martínez A, Godoy P, Borràs E, Rius C, Torner N, Avellón AM, Castilla J, Previcet Working Group On Viral Hepatitis n. Hepatitis A Outbreak Characteristics: A Comparison of Regions with Different Vaccination Strategies, Spain 2010-2018. *Vaccines*. 2021;9(11):1214. doi: 10.3390/vaccines9111214.
65. Aguilera A, Trastoy R, Rodriguez-Frias F, Munoz-Bellido JL, Melon S, Suarez A, Orduna A, Viciano I, Bernal S, Garcia-Bujalance S, Montiel N, Molina JM, Basaras M, Fernandez-Cuenca F, Garcia-Arata I, Reina G, Ocete MD, Fuentes A, Navarro-de la Cruz D, Nieto L, Blazquez de Castro A, Buti M, Alvarez M, Garcia F. GEHEP 010 study: Prevalence and distribution of hepatitis B virus genotypes in Spain (2000-2016). *The Journal of infection*. 2020;81(4):600-6. Epub 2020/07/28. doi: 10.1016/j.jinf.2020.07.019. PubMed PMID: 32711039.
66. World Health Organization. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva2017 [cited 2022 July 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>.

67. Pérez-Latorre L, Berenguer J, Micán R, Montero M, Cifuentes C, Puig T, Sanz J, Ferrero OL, De La Fuente B, Rodríguez C, Reus S, Hernández-Quero J, Gaspar G, Pérez-Martínez L, García C, Force L, Veloso S, De Miguel M, Jarrín I, González-García J, Group GS. HIV/HBV coinfection: temporal trends and patient characteristics, Spain, 2002 to 2018. *Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*. 2021;26(25). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.25.2000236.
68. Fanciulli C, Berenguer J, Busca C, Vivancos MJ, Tellez MJ, Dominguez L, Domingo P, Navarro J, Santos J, Iribarren JA, Morano L, Artero A, Moreno J, Rivero-Roman A, Santos I, Giner L, Arminanzas C, Montero M, Manzardo C, Cifuentes C, Garcia C, Galindo MJ, Ferrero OL, Sanz J, de la Fuente B, Rodriguez C, Gaspar G, Perez L, Losa JE, Force L, Veloso S, Martinez-Alfaro E, Jarrin I, De Miguel M, Gonzalez Garcia J, Ge SSG. Epidemiological trends of HIV/HCV coinfection in Spain, 2015-2019. *HIV medicine*. 2022;23(7):705-16. Epub 2022/01/18. doi: 10.1111/hiv.13229. PubMed PMID: 35037379.
69. Ministerio de Sanidad SSeIPNsS. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de VIH en el ámbito sanitario Madrid2014 [cited 2022 July, 20].
70. Fernandez-Lopez L, Folch C, Majo X, Gasulla L, Casabona J. Implementation of rapid HIV and HCV testing within harm reduction programmes for people who inject drugs: a pilot study. *AIDS care*. 2016;28(6):712-6. Epub 2016/03/24. doi: 10.1080/09540121.2016.1164290. PubMed PMID: 27007000.
71. Crespo J, Lazaro P, Blasco AJ, Aguilera A, Garcia-Samaniego J, Eiros JM, Calleja JL, Garcia F. Hepatitis C reflex testing in Spain in 2019: A story of success. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;39(3):119-26. Epub 2020/05/27. doi: 10.1016/j.eimc.2020.03.004. PubMed PMID: 32451150.
72. Casas MdIP, García F, Freyre-Carrillo C, Montiel N, de la Iglesia A, Viciano I, Domínguez A, Guillot V, Muñoz A, Cantudo P, Franco-Álvarez F, Reguera JA, Romera MA, Cabezas T, Vargas J, Ramírez-Arcos M, Guerrero I, García-Navarrete Á, Pérez-Santos MJ, Clavijo E, Roldán C, Guzmán A, Palanca M, Torres E, Serrano MDC, Lozano MDC, Becerril B, Luzón P, Galán MÁ, Alados JC, García F. Towards the elimination of hepatitis C: implementation of reflex testing in Andalusia. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas: Organo Oficial De La Sociedad Espanola De Patologia Digestiva*. 2020;112(7):515-9. doi: 10.17235/reed.2020.6370/2019.
73. SEIMC, SEPD, GEHEP, AEEH, AEHVE. Documento de consenso: Diagnóstico de la hepatitis C en un solo paso. 2018 [cited 2022 July 20]. Available from: https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2018-Diagnostico_en_un_paso_HepatitisC.pdf.

74. Garcia F, Dominguez-Hernandez R, Casado M, Macias J, Tellez F, Pascasio JM, Casado MA, Alados JC. The simplification of the diagnosis process of chronic hepatitis C is cost-effective strategy. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(10):634-41. Epub 2019/04/16. doi: 10.1016/j.eimc.2019.03.001. PubMed PMID: 30982677.
75. Crespo J, Eiros Bouza JM, Blasco Bravo AJ, Lazaro de Mercado P, Aguilera Guirao A, Garcia F, Garcia-Samaniego Rey J, Calleja Panero JL. The efficiency of several one-step testing strategies for the diagnosis of hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(1):10-6. Epub 2018/12/19. doi: 10.17235/reed.2018.5810/2018. PubMed PMID: 30561219.
76. Wang JH, Chen CH, Chang CM, Feng WC, Lee CY, Lu SN. Hepatitis C virus core antigen is cost-effective in community-based screening of active hepatitis C infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(1 Pt 3):504-8. Epub 2019/07/28. doi: 10.1016/j.jfma.2019.07.011. PubMed PMID: 31350109.
77. Saludes V, Antuori A, Folch C, Gonzalez N, Ibanez N, Majo X, Colom J, Matas L, Casabona J, Martro E, HepCdetect IISG. Utility of a one-step screening and diagnosis strategy for viremic HCV infection among people who inject drugs in Catalonia. *Int J Drug Policy*. 2019;74:236-45. Epub 2019/11/11. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.10.012. PubMed PMID: 31706159.
78. López-Martínez R, Arias-García A, Rodríguez-Algarra F, Castellote-Bellés L, Rando-Segura A, Tarraso G, Vargas-Accarino E, Montserrat-Lloan I, Blanco-Grau A, Caballero-Garralda A, Ferrer-Costa R, Pumarola-Sunye T, Buti-Ferret M, Esteban-Mur R, Quer J, Casis-Saez E, Rodríguez-Frías F. Significant Improvement in Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection by a One-Step Strategy in a Central Laboratory: an Optimal Tool for Hepatitis C Elimination? *Journal of clinical microbiology*. 2019;58(1):e01815-19. doi: 10.1128/JCM.01815-19.
79. Lopez-Martinez R, Arias-Garcia A, Rodriguez-Algarra F, Castellote-Belles L, Rando-Segura A, Tarraso G, Vargas-Accarino E, Montserrat-Lloan I, Blanco-Grau A, Caballero-Garralda A, Ferrer-Costa R, Pumarola-Sunye T, Buti-Ferret M, Esteban-Mur R, Quer J, Casis-Saez E, Rodriguez-Frias F. Significant Improvement in Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection by a One-Step Strategy in a Central Laboratory: an Optimal Tool for Hepatitis C Elimination? *Journal of clinical microbiology*. 2019;58(1). Epub 2019/11/07. doi: 10.1128/JCM.01815-19. PubMed PMID: 31694971; PMCID: PMC6935937.
80. Jordan AE, Cleland CM, Schackman BR, Wyka K, Perlman DC, Nash D. Hepatitis C Virus (HCV) Care Continuum Outcomes and HCV Community Viral Loads Among Patients in an Opioid Treatment Program. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(Suppl 5):S335-S45. Epub 2020/09/03. doi: 10.1093/infdis/jiz686. PubMed PMID: 32877560; PMCID: PMC7566623.

81. Huang C-F, Wu P-F, Yeh M-L, Huang C-I, Liang P-C, Hsu C-T, Hsu P-Y, Liu H-Y, Huang Y-C, Lin Z-Y, Chen S-C, Huang J-F, Dai C-Y, Chuang W-L, Yu M-L. Scaling up the in-hospital hepatitis C virus care cascade in Taiwan. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2021;27(1):136-43. doi: 10.3350/cmh.2020.0150.
82. Lazarus JV, Picchio CA, Guy D, Aleman S, James C, Nava FA, Ovrehus A, Turnes J, Ward JW, Ustianowski A. Hepatitis C standards of care: A review of good practices since the advent of direct-acting antiviral therapy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(2):101564. Epub 2021/03/20. doi: 10.1016/j.clinre.2020.11.001. PubMed PMID: 33740477.
83. Folch C, Saludes V, Reyes-Ureña J, Antuori A, Ibáñez N, Majó X, Colom J, Matas L, Casabona J, Martró E, Group HIS. The hepatitis C care cascade among people who inject drugs accessing harm reduction services in Catalonia: Major gaps for migrants. *The International Journal on Drug Policy*. 2021;90:103057. doi: 10.1016/j.drugpo.2020.103057.
84. Organization WH. Updated recommendations on HCV simplified service delivery and HCV diagnostics: policy brief. Geneva2022 [cited 2022 July 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052697>.
85. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. *Journal of the International AIDS Society*. 2018;21 Suppl 2:e25058. doi: 10.1002/jia2.25058.
86. Ho E, Michielsen P, Van Damme P, Ieven M, Veldhuijzen I, Vanwolleghem T. Point-of-Care Tests for Hepatitis B Are Associated with A Higher Linkage to Care and Lower Cost Compared to Venepuncture Sampling During Outreach Screenings in an Asian Migrant Population. *Annals of Global Health*. 2020;86(1):81. doi: 10.5334/aogh.2848.
87. Carvalho-Gomes Â, Cubells A, Pallarés C, Hontangas V, Conde I, Di Maira T, Peiró S, Sanfélix-Gimeno G, López-Labrador FX, Berenguer M. A population-based screening for hepatitis C antibodies and active infection using a point-of-care test in a low prevalence area. *PloS one*. 2020;15(2):e0228351. doi: 10.1371/journal.pone.0228351.
88. Grebely J, Applegate TL, Cunningham P, Feld JJ. Hepatitis C point-of-care diagnostics: in search of a single visit diagnosis. *Expert review of molecular diagnostics*. 2017;17(12):1109-15. doi: 10.1080/14737159.2017.1400385.
89. Sehr MA, Joshi KD, Fontanesi JM, Wong RJ, Bitmead RR, Gish RG. Markov modeling in hepatitis B screening and linkage to care. *Theoretical Biology & Medical Modelling*. 2017;14(1):11. doi: 10.1186/s12976-017-0057-6.
90. Fornis X, Colom J, García-Retortillo M, Quer JC, Lens S, Martró E, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ, Buti M. Point-of-care hepatitis C testing and treatment strategy for people

attending harm reduction and addiction centres for hepatitis C elimination. *Journal of viral hepatitis*. 2022;29(3):227-30. doi: 10.1111/jvh.13634.

91. Cabezas J, Llerena S, Mateo M, Alvarez R, Cobo C, Gonzalez V, Martro E, Cuadrado A, Crespo J. Hepatitis C Micro-Elimination beyond Prison Walls: Navigator-Assisted Test-and-Treat Strategy for Subjects Serving Non-Custodial Sentences. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(5). Epub 2021/06/03. doi: 10.3390/diagnostics11050877. PubMed PMID: 34068955; PMCID: PMC8155928.

92. Assoumou SA, Paniagua SM, Linas BP, Wang J, Samet JH, Hall J, White LF, Beckwith CG. Rapid Versus Laboratory-Based Testing for HIV and Hepatitis C at a Drug Detoxification Treatment Center: A Randomized Trial. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(Suppl 5):S376-S83. Epub 2020/09/03. doi: 10.1093/infdis/jiaa162. PubMed PMID: 32877557; PMCID: PMC7566618.

93. Saludes V, Antuori A, Lazarus JV, Folch C, Gonzalez-Gomez S, Gonzalez N, Ibanez N, Colom J, Matas L, Casabona J, Martro E. Evaluation of the Xpert HCV VL Fingerstick point-of-care assay and dried blood spot HCV-RNA testing as simplified diagnostic strategies among people who inject drugs in Catalonia, Spain. *Int J Drug Policy*. 2020;80:102734. Epub 2020/05/30. doi: 10.1016/j.drugpo.2020.102734. PubMed PMID: 32470849.

94. Martró E, Ouaraab H, Saludes V, Buti M, Treviño B, Roade L, Egea-Cortés L, Reyes-Ureña J, Not A, Majó X, Colom J, Gómez I Prat J, Group HS. Pilot hepatitis C micro-elimination strategy in Pakistani migrants in Catalonia through a community intervention. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2022;42(8):1751-61. doi: 10.1111/liv.15327.

95. Martinez-Camprecios J, Rando-Segura A, Buti M, Rodrigo-Velasquez F, Riveiro-Barciela M, Barreira-Diaz A, Alvarez-Lopez P, Salmeron P, Palom A, Taberner D, Palomo N, Nindia A, Barbosa G, Lopez E, Ferreira V, Saiago N, Kuchta A, Ferrer-Costa R, Esteban R, Molina I, Rodriguez-Frias F. Reflex viral load testing in dried blood spots generated by plasma separation card allows the screening and diagnosis of chronic viral hepatitis. *Journal of virological methods*. 2021;289:114039. Epub 2020/12/19. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114039. PubMed PMID: 33338545.

96. Catlett B, Hajarizadeh B, Cunningham E, Wolfson-Stofko B, Wheeler A, Khandaker-Hussain B, Feld JJ, Martro E, Chevaliez S, Pawlotsky JM, Bharat C, Cunningham PH, Dore GJ, Applegate T, Grebely J. Diagnostic accuracy of assays using point-of-care testing or dried blood spot samples for the determination of HCV RNA: a systematic review. *The Journal of infectious diseases*. 2022. Epub 2022/02/13. doi: 10.1093/infdis/jiac049. PubMed PMID: 35150578.

97. Williams B, Howell J, Doyle J, Thompson AJ, Draper B, Layton C, Latham N, Bramwell F, Membrey D, McPherson M, Roney J, Stooze M, Hellard ME, Pedrana A. Point-of-care hepatitis C testing from needle and syringe programs: An Australian feasibility study. *Int J Drug Policy*. 2019;72:91-8. Epub 2019/05/28. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.05.012. PubMed PMID: 31129023.
98. Candfield S, Samuel MI, Ritchie D, McDonald C, Brady M, Taylor C. Use and acceptability of salivary hepatitis C virus testing in an English Young Offender Institution. *International journal of STD & AIDS*. 2017;28(12):1234-8. Epub 2017/06/21. doi: 10.1177/0956462417696214. PubMed PMID: 28632479.
99. Fernandes ND, Banik S, Abughali N, Sthapit B, Abdullah N, Fragassi P. Hepatitis C Virus Screening Among Adolescents Attending a Drug Rehabilitation Center. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(4):437-41. Epub 2019/10/12. doi: 10.1093/jpids/piz065. PubMed PMID: 31603512.
100. Chevaliez S, Wlassow M, Volant J, Roudot-Thoraval F, Bachelard A, Poiteau L, Trabut JB, Hezode C, Bourdel A, Dominguez S. Assessing Molecular Point-of-Care Testing and Dried Blood Spot for Hepatitis C Virus Screening in People Who Inject Drugs. *Open forum infectious diseases*. 2020;7(6):ofaa196. Epub 2020/07/04. doi: 10.1093/ofid/ofaa196. PubMed PMID: 32617372; PMCID: PMC7314587.
101. Bajis S, Maher L, Treloar C, Hajarizadeh B, Lamoury FMJ, Mowat Y, Schulz M, Marshall AD, Cunningham EB, Cock V, Ezard N, Gorton C, Hayllar J, Smith J, Whelan M, Martinello M, Applegate TL, Dore GJ, Grebely J, Live RSG. Acceptability and preferences of point-of-care finger-stick whole-blood and venepuncture hepatitis C virus testing among people who inject drugs in Australia. *Int J Drug Policy*. 2018;61:23-30. Epub 2018/11/06. doi: 10.1016/j.drugpo.2018.08.011. PubMed PMID: 30388566.
102. Hajarizadeh B, Grebely J, Byrne M, Marks P, Amin J, McManus H, Butler T, Cunningham EB, Vickerman P, Martin NK, McHutchison JG, Brainard DM, Treloar C, Chambers GM, Grant L, McGrath C, Lloyd AR, Dore GJ, group ST-Cs. Evaluation of hepatitis C treatment-as-prevention within Australian prisons (SToP-C): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(7):533-46. Epub 2021/05/10. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00077-7. PubMed PMID: 33965006.
103. Mohamed Z, Al-Kurdi D, Nelson M, Shimakawa Y, Selvapatt N, Lacey J, Thursz MR, Lemoine M, Brown AS. Time matters: Point of care screening and streamlined linkage to care dramatically improves hepatitis C treatment uptake in prisoners in England. *Int J Drug Policy*. 2020;75:102608. Epub 2019/11/24. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.102608. PubMed PMID: 31759307.

104. Xiao Y, Thompson AJ, Howell J. Point-of-Care Tests for Hepatitis B: An Overview. *Cells*. 2020;9(10). Epub 2020/10/08. doi: 10.3390/cells9102233. PubMed PMID: 33023265; PMCID: PMC7650625.
105. Shilton S, Markby J, Japaridze M, Chihota V, Shadaker S, Gvinjilia L, Tsereteli M, Alkhazashvili M, Butsashvili M, Stvilia K, Ruiz RJ, 3rd, Asatiani A, Adamia E, Easterbrook P, Khonelidze I, Gamkrelidze A. Feasibility and effectiveness of HCV viraemia testing at harm reduction sites in Georgia: A prospective three-arm study. *Liver Int*. 2022;42(4):775-86. Epub 2022/02/08. doi: 10.1111/liv.15191. PubMed PMID: 35129278; PMCID: PMC9306782.
106. Morales-Arreaez D, Hernández-Guerra M. Electronic Alerts as a Simple Method for Amplifying the Yield of Hepatitis C Virus Infection Screening and Diagnosis. *The American journal of gastroenterology*. 2020;115(1):9-12. doi: 10.14309/ajg.0000000000000487.
107. Fimmel CJ, Khan MQ, Belopolsky Y, Imas P, Gampa A, Sonnenberg A. Sustained and cumulative impact of an electronic medical record-based alert on a hepatitis C birth cohort screening programme. *Journal of viral hepatitis*. 2021;28(8):1200-5. Epub 2021/04/26. doi: 10.1111/jvh.13524. PubMed PMID: 33896092.
108. Riveiro-Barciela M, Gubern P, Roade L, Abrisqueta P, Carreras MJ, Farriols A, Bosch F, Esteban R, Buti M. An electronic alert system increases screening for hepatitis B and C and improves management of patients with haematological disorders. *Scientific reports*. 2020;10(1):3038. Epub 2020/02/23. doi: 10.1038/s41598-020-59476-4. PubMed PMID: 32080253; PMCID: PMC7033156.
109. Yeboah-Korang A, Beig MI, Khan MQ, Goldstein JL, Macapinlac DM, Maurer D, Sonnenberg A, Fimmel CJ. Hepatitis C Screening in Commercially Insured U.S. Birth-cohort Patients: Factors Associated with Testing and Effect of an EMR-based Screening Alert. *J Transl Int Med*. 2018;6(2):82-9. Epub 2018/07/10. doi: 10.2478/jtim-2018-0012. PubMed PMID: 29984203; PMCID: PMC6032190.
110. de la Torre A, Ahmad M, Ayoub F, Korogodsky M, Pichardo N, Green L, Montesdeoca A, McDowall P, Danko C. Electronic health record year and country of birth testing and patient navigation to increase diagnosis of chronic viral hepatitis. *Journal of viral hepatitis*. 2019;26(7):911-8. Epub 2019/03/29. doi: 10.1111/jvh.13098. PubMed PMID: 30920700.
111. Konerman MA, Thomson M, Gray K, Moore M, Choxi H, Seif E, Lok ASF. Impact of an electronic health record alert in primary care on increasing hepatitis c screening and curative treatment for baby boomers. *Hepatology*. 2017;66(6):1805-13. Epub 2017/07/18. doi: 10.1002/hep.29362. PubMed PMID: 28714196; PMCID: PMC5696058.
112. Andaluz Garcia I, Arcos Rueda MDM, Montero Vega MD, Castillo Grau P, Martin Carbonero L, Garcia-Samaniego Rey J, Romero Portales M, Garcia Sanchez A, Busca Arenzana

- C, Gonzalez Garcia J, Montes Ramirez ML, Oliveira Martin A. Patients with hepatitis C lost to follow-up: ethical-legal aspects and search results. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(7):532-7. Epub 2020/06/25. doi: 10.17235/reed.2020.7077/2020. PubMed PMID: 32579001.
113. Beekmans N, Klemm-Kropp M. Re-evaluation of chronic hepatitis B and hepatitis C patients lost to follow-up: results of the Northern Holland hepatitis retrieval project. *Hepatol Med Policy.* 2018;3:5. Epub 2018/10/06. doi: 10.1186/s41124-018-0032-9. PubMed PMID: 30288328; PMCID: PMC5918904.
114. Aleman S, Soderholm J, Busch K, Kovamees J, Duberg AS. Frequent loss to follow-up after diagnosis of hepatitis C virus infection: A barrier towards the elimination of hepatitis C virus. *Liver Int.* 2020;40(8):1832-40. Epub 2020/04/16. doi: 10.1111/liv.14469. PubMed PMID: 32294288.
115. Tapp H, Ludden T, Shade L, Thomas J, Mohanan S, Leonard M. Electronic medical record alert activation increase hepatitis C and HIV screening rates in primary care practices within a large healthcare system. *Preventive Medicine Reports.* 2020;17:101036. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.101036.
116. García-Herola A, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ. Clinical and economic impact of an alert system in primary care for the detection of patients with chronic hepatitis C. *PloS one.* 2021;16(12):e0260608. doi: 10.1371/journal.pone.0260608.
117. Hsiang JC, Sinnaswami P, Lee MY, Zhang MM, Quek KE, Tan KH, Wong YM, Thurairajah PH. Point-of-care hepatitis C screening with direct access referral to improve linkage to care among halfway house residents: a pilot randomised study. *Singapore medical journal.* 2022;63(2):86-92. Epub 2020/07/31. doi: 10.11622/smedj.2020116. PubMed PMID: 32729280; PMCID: PMC9251228.
118. Alliance WH. Holding Governments Accountable, World Hepatitis Alliance Civil Society Survey. Global Findings Report 2017 [cited 2022 July 20]. Available from: https://www.worldhepatitisalliance.org/wp-content/uploads/2017/10/holding_governments_accountable_-_civil_society_survey_report.pdf.
119. Peck R, Wingrove C, Ninburg M. Civil society's critical role in the elimination of viral hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(2):90-1. Epub 2019/01/17. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30381-9. PubMed PMID: 30647013.

Puntos clave en el consenso para un diagnóstico integral de las hepatitis virales en una única extracción analítica
d) Recomendaciones diagnóstico integral a efectuar si es posible en la misma extracción analítica:
<ol style="list-style-type: none"> 1) En todos los sujetos en los que se detecte el HBsAg, se recomienda efectuar la determinación del ADN-VHB. Además, se debe descartar las coinfecciones por VHD y VHC, mediante la detección de anti-VHD y anti-VHC. 2) En todos los pacientes en los que se detecte anti-VHD positivo, se debe determinar el ARN-VHD. 3) En todos los sujetos en los que se detecte por primera vez el anti-VHC positivo se debe determinar la presencia del ARN-VHC. Además, en todos los sujetos anti-VHC positivos se debe descartar una infección por VHB, mediante la determinación del HBsAg.
e) Otras recomendaciones diagnósticas:
<ol style="list-style-type: none"> 1) Todos los pacientes con HBsAg positivo, independientemente de la positividad o negatividad del ADN-VHB y/o anti-VHD, así como todos los pacientes anti-VHC positivos en los que se detecte ARN-VHC, deben ser remitidos para ser evaluados por un médico experto en hepatitis virales. 2) En aquellos pacientes anti-VHC positivos diagnosticados y curados con anterioridad, pero con conductas de riesgo, se debe repetir la viremia ARN-VHC de forma periódica. 3) En todos los pacientes con una hepatitis viral crónica (B, C y/o D) se debe determinar la presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A de tipo IgG o totales. 4) En todos los pacientes con una hepatitis viral crónica, se debe descartar la existencia de una infección por el VIH. 5) Y, finalmente, se debe realizar HBsAg y anti-VHC en todos los pacientes con una serología positiva frente al VIH.
f) Medidas generales:
<ol style="list-style-type: none"> 1) Simplificación de la cascada del diagnóstico de los pacientes con hepatitis virales y del acceso al tratamiento. 2) Se recomienda la integración de los resultados de las pruebas <i>Point-of-Care</i> (POC) y la supervisión por parte de los laboratorios centrales de Microbiología. 3) Implementación de sistemas de alerta automatizados. 4) Se recomienda la creación de sistemas de citación automatizada.

5) Implementar programas de educación, prevención y difusión.

Journal Pre-proof