

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	2
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....	5
Hipótesis de partida.....	5
<b>OBJETIVOS</b> .....	6
<b>METODOLOGÍA</b> .....	7
Diseño del estudio .....	7
Población del estudio .....	7
Definición de grupos.....	7
Variables y recogida de datos.....	8
Análisis estadístico .....	9
Aspectos éticos.....	9
<b>RESULTADOS</b> .....	10
<b>DISCUSIÓN</b> .....	12
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	13
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	14
<b>FIGURAS</b> .....	15
Figura 1. Ejemplo real de informe microbiológico en diagnóstico en paso único. ....	15
Figura 2. Ejemplo de algoritmo diagnóstico en paso único.....	16
Figura 3. Diagrama de flujo del estudio .....	17
<b>TABLAS</b> .....	18
Tabla 1. Perfil de los pacientes.....	18
Tabla 2. Perfil de la enfermedad hepática.....	19
Tabla 3. Perfil bioquímico de los pacientes.....	21
Tabla 4. Tratamientos recibidos.....	22
Tabla 5. Razón de no iniciar tratamiento antiviral.....	23
Tabla 6. Variables principales.....	24

## RESUMEN

El virus de la hepatitis C representa una infección con un gran impacto sanitario y económico. En la actualidad, su diagnóstico se realiza de forma secuencial (serología, viremia y genotipado) precisando de dos o más extracciones sanguíneas con los consiguientes inconvenientes para los pacientes y el personal sanitario. Además, conlleva la pérdida de seguimientos, sobre todo en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral. El presente trabajo compara esta estrategia diagnóstica habitual con una de diagnóstico en paso único en la cual se llevan a cabo todas las determinaciones antes mencionadas (serología, viremia y genotipado) en una sola extracción. Nuestros resultados muestran que la estrategia en paso único reduce el número de consultas y extracciones sanguíneas, así como el tiempo de diagnóstico y de inicio de tratamiento. En consecuencia, nuestros datos apoyan la implementación de la estrategia de diagnóstico en paso único en la práctica clínica habitual al observar una clara mejoría del circuito asistencial de estos pacientes.

## ABSTRACT

Hepatitis C virus represents an infection with a great health and economic impact. At present, its diagnosis is made sequentially (serology, viremia and genotyping), requiring two or more blood extractions with the consequent inconveniences for patients and health personnel. In addition, it leads to loss of follow-up, especially in patients who are injecting drugs. The present work compares this usual diagnostic strategy with a single-step diagnosis strategy in which all the aforementioned determinations (serology, viremia and genotyping) are carried out in a single extraction. Our results show that the single-step diagnosis strategy reduces the number of consultations and blood extractions, as well as the time to diagnosis and treatment initiation. Consequently, our data support the implementation of the single-step diagnosis strategy in routine clinical practice as it leads to a significant improvement in the health care circuit of these patients.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud a nivel mundial, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado. Se estima que 110 millones de personas en todo el mundo tienen antecedentes de infección por VHC (1,2). En Europa, la prevalencia de anticuerpos anti-VHC varía entre el 0,1% y 5,9% (3), mientras que el último estudio epidemiológico en España liderado por nuestro grupo ha encontrado una prevalencia de anticuerpos anti-VHC del 1,2% y de infección activa del 0,31% (4). Alrededor del 55-85% de las personas infectadas desarrollarán una infección crónica por VHC y hasta el 15-30% de ellas desarrollarán una cirrosis hepática y complicaciones derivadas de ella en un plazo de 20 años o antes si coexisten otras enfermedades hepáticas como el alcohol (5,6). En consecuencia, la infección por VHC lleva asociada un alto costo humanitario y económico.

En los últimos años, la eliminación del VHC se ha convertido en una posibilidad real dado la amplia disponibilidad de agentes antivirales de acción directa (AADs) altamente efectivos (7). Su aparición ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a establecer el objetivo de eliminar el VHC para el año 2030 (8). Para alcanzar esta meta es fundamental establecer estrategias diagnósticas de infección activa por el VHC que disminuyan las barreras para su diagnóstico y que, al mismo tiempo, resulten coste-efectivas. Actualmente, el diagnóstico microbiológico del VHC se basa en los siguientes marcadores (7):

- **Anticuerpos frente al VHC (i.e. serología):** la detección de anticuerpos constituye la prueba inicial de cribado de estos pacientes. Un resultado positivo reflejaría contacto con el virus, sin embargo, no permite diferenciar la infección activa de la infección pasada o resuelta (espontáneamente o como consecuencia del tratamiento antiviral). Por lo general, se utilizan plataformas de diagnóstico totalmente automatizadas, que permiten el cribado de un gran volumen de muestras. Las técnicas de detección de anticuerpos presentan una elevada sensibilidad y una buena especificidad. Existen técnicas rápidas para su determinación en saliva y/o sangre capilar que pueden ser de utilidad en determinados escenarios de grupos específicos de pacientes, particularmente en pacientes con alto riesgo de reinfección como los usuarios de drogas por vía parenteral y los hombres que tienen sexo con hombres.
- **ARN del VHC.** El ARN del VHC representa el genoma del virus. Su detección indica replicación viral, por lo que es el marcador que se utiliza para diagnosticar a los pacientes con infección activa por VHC. Estos pacientes son los candidatos a recibir el tratamiento antiviral. Se utiliza también para establecer la curación de la enfermedad. De esta manera, se considera que la infección se ha curado cuando transcurridas 12 semanas después de finalizar el tratamiento antiviral no se detecta ARN en el plasma del paciente.
- **Antígeno Core del VHC.** Forma parte de la estructura interna del VHC. Al igual que el ARN del VHC su detección indica replicación viral. Aunque presenta una menor sensibilidad que el ARN del VHC para la detección de viremias bajas (en hasta el 1% de

pacientes puede no detectarse el Ag), diversos estudios y guías han puesto de manifiesto su utilidad para la identificación de pacientes con infección activa por VHC. Su determinación resulta más barata que la del ARN del VHC.

- **Genotipo del VHC.** El VHC se clasifica en 7 genotipos y numerosos subtipos. El genotipo del VHC ha sido importante en la toma de decisiones para el tratamiento antiviral. Junto a la presencia de cirrosis y el tratamiento previo frente al VHC, se utilizó para decidir la combinación de los AADs, la duración de la misma o la necesidad de uso de ribavirina. La reciente aparición de tratamientos pangénóticos hace necesario replantear si esta determinación es necesaria en la mayor parte de los pacientes, aunque sigue teniendo un papel importante en los estudios de casos de fallo terapéutico para definir una potencial reinfección, y para llevar a cabo las determinaciones de sustituciones asociadas a resistencia.

El algoritmo diagnóstico actual vigente en la mayoría de los centros sanitarios se realiza de forma secuencial. Esto significa que primero se solicita la serología del VHC, y una vez recibido el resultado positivo, se extraen una o más muestras sanguíneas para determinar la carga viral y el genotipo. Este proceso diagnóstico lleva asociado dos o más consultas en las que se solicitan todas estas determinaciones, las cuales muchas veces son repetidas de forma innecesaria. Al mismo tiempo, la interpretación de los marcadores virales no siempre es sencilla para médicos no habituados al manejo de los pacientes con hepatopatías virales. Todo ello conlleva un circuito largo y tedioso que retrasa el proceso diagnóstico o incluso induce que no se complete o se pierda el seguimiento de los pacientes, muy especialmente en aquellos con riesgo de exclusión social y elevada prevalencia de infección por VHC. Así, el estudio SAMPAC ha pilotado este aspecto y cuantificado las pérdidas de seguimiento en hasta el 40% de los pacientes diagnosticados (9). La implementación de una estrategia diagnóstica en paso único (i.e. determinación de anticuerpos, viremia y genotipo en la misma muestra) (Figura 1) podría superar muchas de estas limitaciones. Como prueba de ello, en un estudio piloto que se ha efectuado en las áreas sanitarias de Granada y Santiago, se comprobó como la instauración del diagnóstico en un solo paso y la implementación de alertas para la derivación de los pacientes a atención especializada consiguió un aumento significativo del número de pacientes que se evaluaron para tratamiento antiviral (10). Estos resultados son alentadores, pero se requieren de nuevos estudios que confirmen estos hallazgos para que la estrategia de diagnóstico en paso único pase a implementarse en la práctica clínica habitual de todos los centros sanitarios.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

Actualmente, el procedimiento diagnóstico de la infección por VHC consta de la realización de una serología, determinación de la carga viral mediante PCR, y determinación del genotipo. En numerosas ocasiones, estas pruebas se realizan en diferentes consultas y con la extracción de varias muestras para cada determinación, lo que alarga el proceso de diagnóstico, el tiempo que tardan los pacientes infectados en recibir tratamiento, y aumenta el riesgo de pérdida de seguimiento de los pacientes. Además, en numerosas ocasiones se repiten pruebas previamente realizadas o se suceden errores en la interpretación de éstas, lo que lleva a un incremento del gasto económico.

### Hipótesis de partida

En comparación con el proceso diagnóstico actual realizado de forma secuencial o en varios pasos, la implementación de una estrategia de diagnóstico en paso único reduciría el número de consultas y extracciones sanguíneas, así como el tiempo de diagnóstico y de inicio de tratamiento.

## OBJETIVOS

El presente proyecto comparó la estrategia diagnóstica en varios pasos o secuencial realizada en la mayoría de los centros sanitarios con una de paso único de reciente implementación en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) a partir de diciembre del año 2017. Para ello se realizó una comparación entre ambos grupos en los siguientes aspectos:

1. Número de extracciones sanguíneas realizadas para establecer un diagnóstico microbiológico completo (determinación de anticuerpos, viremia, y genotipo).
2. Número de consultas realizadas para establecer un diagnóstico microbiológico completo y poder así iniciar el tratamiento antiviral, si no hay contraindicación al mismo.
3. Tiempo transcurrido desde la primera determinación positiva de anticuerpos frente al VHC hasta el diagnóstico microbiológico completo.
4. Tiempo transcurrido desde la primera determinación positiva de anticuerpos frente al VHC hasta el inicio del tratamiento antiviral.
5. Tiempo transcurrido desde el diagnóstico microbiológico completo hasta el inicio del tratamiento antiviral.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Estudio unicéntrico de cohortes retrospectivo.

### Población del estudio

Se incluyeron todos aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

- a) Criterios de inclusión: pacientes con serología positiva (i.e. presencia de anticuerpos frente al VHC) desde el 1/12/2016 hasta el 2/3/2018. La base de datos en formato Excel con los potenciales candidatos fue aportada por el Servicio de Microbiología del HUMV. Cabe recordar que el diagnóstico en paso único se realiza en el HUMV desde diciembre de 2017.
- b) Criterios de exclusión:
- Primera serología positiva anterior al año 2000. La determinación de la carga viral anterior a esa fecha muchas veces era cualitativa o ni siquiera se llegaba a solicitar.
  - Seguimiento en el Hospital de Sierrallana o Laredo. La información requerida para el estudio resulta con frecuencia inaccesible desde el HUMV.
  - Falta de datos en relación con las determinaciones diagnósticas (serología, carga viral o genotipo).
  - Diagnóstico en otros centros fuera de la Comunidad Autónoma de Cantabria.

### Definición de grupos

- a) Diagnóstico en varios pasos o secuencial: pacientes a los que no se les solicitó en una misma extracción sanguínea todas las determinaciones necesarias para un diagnóstico microbiológico completo: anticuerpos frente al VHC, carga viral y genotipo.
- b) Diagnóstico en paso único: pacientes a los que, en una misma muestra sanguínea, e independiente de que el médico responsable lo solicitara o no, se realizó la carga viral y genotipo si la serología fue positiva para el VHC. El resultado microbiológico fue acompañado de un informe en el que se interpretó dicho resultado y en el que se estableció una recomendación para el médico solicitante de derivar al paciente a Atención Especializada en caso de infección activa. La Figura 2 muestra, de forma anónima, un ejemplo real de dicho informe. Adicionalmente, si en un tiempo prudencial el paciente no fue remitido a un servicio especializado (i.e. tiempo superior al doble de la lista de espera de los servicios implicados), se informó a los servicios especializados de forma directa. La Figura 2 muestra esquemáticamente el algoritmo diagnóstico de esta estrategia.

## Variables y recogida de datos

### 1. Variables principales

- **Número de extracciones sanguíneas** realizadas para establecer un diagnóstico microbiológico completo (determinación de anticuerpos, viremia, y genotipo): corresponde a la suma total de las extracciones sanguíneas en las que se solicitó alguna de estos parámetros hasta llegar al diagnóstico microbiológico completo.
- **Número de consultas** realizadas para establecer un diagnóstico microbiológico completo: la primera consulta desde donde fue solicitada la serología del VHC no se cuantifica. Si por cualquier razón el médico responsable no solicitó ninguna determinación microbiológica para completar el diagnóstico en una consulta en la que ya disponía de una serología positiva, dicha consulta también se cuantifica.
- **Tiempo transcurrido desde la primera determinación positiva de anticuerpos frente al VHC hasta el diagnóstico microbiológico completo.**
- **Tiempo transcurrido desde la primera determinación positiva de anticuerpos frente al VHC hasta el inicio del tratamiento antiviral.**
- **Tiempo transcurrido desde el diagnóstico microbiológico completo hasta el inicio del tratamiento antiviral.**

### 2. Variables clínicas

- **Relacionadas con el paciente:** edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), tratamiento sustitutivo para las adicciones, antecedentes de trasplante hepático, consumo de alcohol y tabaco, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia o enfermedad psiquiátrica.
- **Relacionadas con la enfermedad hepática:** medio asistencial en el que se realizó el diagnóstico, carga viral y genotipo del VHC, debut como hepatitis aguda, coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y/o de la inmunodeficiencia humana (VIH), manifestaciones extrahepáticas asociadas al VHC, mecanismo de transmisión, valores analíticos de glucosa, perfil hepático, renal y lipémico, realización de biopsia hepática, datos de elastografía de transición (Fibroscan), cirrosis compensada o descompensada, hepatocarcinoma en el momento del diagnóstico, y tratamiento antiviral recibido o razón de no tratamiento en caso de no indicarse.

### 3. Recogida de datos

Para obtener los datos de los pacientes se recurrió a la historia clínica electrónica, haciendo uso tanto de la historia escaneada antigua como de la información recogida por el programa Altamira. Se creó una base en Excel con todas las variables previamente descritas. La identificación de los pacientes en dicha base se hizo por

medio de sus iniciales y número de historia clínica del hospital HUMV. Solamente se incluyó la información relevante para el objetivo del estudio y sólo fue accesible a los investigadores del estudio a través de una clave secreta.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de su distribución normal o no valorada por la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y proporción. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t de Student no pareada, o la prueba exacta de Fisher. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics v22.0 para Mac (IBM Corp, Armonk, NY).

### Aspectos éticos

La realización del estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica de Cantabria. Dado el carácter retrospectivo del estudio (el periodo de observación es anterior a la inclusión del paciente en el estudio), no se requirió solicitar un consentimiento informado a los sujetos que se incluyeron en el proyecto. En todo momento se siguieron los postulados de Buenas Prácticas Clínicas y las convenciones internacionales sobre la protección de los individuos en investigación clínica (Declaración de Helsinki y posteriores actualizaciones).

## RESULTADOS

Desde el 1/12/2016 al 2/03/2018 1540 pacientes presentaron una serología positiva para el VHC. De éstos, se analizaron para el estudio 415, de los cuales 279 presentaron criterios de exclusión, por lo que finalmente se incluyeron un total de 136 pacientes, 94 con diagnóstico secuencial y 42 con diagnóstico en paso único. La Figura 3 muestra el diagrama de flujo del estudio.

### Perfil de los pacientes

Las características de los pacientes incluidos en el estudio están recogidos en la Tabla 1. No hubo diferencias reseñables entre ambos grupos, con tan solo una edad ligeramente superior en los pacientes de diagnóstico en paso único. Hubo una predominancia de varones y una alta presencia de hábitos tóxicos, siendo aproximadamente la mitad ex-ADVP con frecuente necesidad de tratamiento sustitutivo. Aproximadamente un cuarto padecían de una enfermedad psiquiátrica concomitante, siendo el trastorno ansioso-depresivo el más frecuente. Por el contrario, la presencia de factores de riesgo cardiovascular fue escasa.

### Perfil de la enfermedad hepática

Respecto a las características de la enfermedad hepática, las únicas diferencias entre ambos grupos fueron una mayor frecuencia del desconocimiento del mecanismo de transmisión de la infección, de la solicitud inicial de la serología desde el centro de Atención Primaria y de la existencia de cirrosis descompensada en el grupo de diagnóstico de paso único. Es de destacar que hasta un 16% de los pacientes del grupo de diagnóstico secuencial tenían una serología previa positiva para el VHC anterior a diciembre de 2016 y no habían sido derivados a Atención especializada. El genotipo predominante fue el 1, con una similar presencia del 1a y 1b, mientras que la coinfección por VHB y VIH, o la presencia de manifestaciones extrahepáticas del VHC y hepatocarcinoma fue muy escasa. Alrededor de un tercio de los pacientes tuvieron resultados compatibles con fibrosis avanzada (i.e. F3-F4) según el Fibroscan. La Tabla 2 muestra todos estos resultados.

El perfil bioquímico fue similar entre ambos grupos, siendo la única diferencia clínicamente relevante una mayor prevalencia de trombopenia (i.e. plaquetas por debajo de 150.000 UI/mL) en el grupo de diagnóstico de paso único. La Tabla 3 muestra el resultado de todas las variables analíticas recogidas.

### Tratamiento antiviral

Los tratamientos antivirales contra el VHC recibidos por ambos grupos están recogidos en la Tabla 4. Hubo una gran variedad en los tratamientos recibidos, siendo la inmensa mayoría tratamientos libres de interferón con AADs. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto al tratamiento recibido, siendo sofosbuvir-ledipasvir el régimen más utilizado en cada uno de ellos.

Hasta el 31 de abril del 2018, un total de 25 pacientes no habían iniciado tratamiento antiviral, siendo solo tres del grupo de diagnóstico secuencial. La Tabla 5 recoge las

razones encontradas para no haber iniciado la terapia antiviral. En el grupo de diagnóstico en paso único, la causa más frecuente fue que los pacientes estaban pendientes de ser revalorados en consultas para inicio del mismo. La no derivación a Atención especializada de 4 pacientes de este grupo no había sido notificada aún al Servicio de Digestivo por no haber pasado más del tiempo estipulado para ello.

### **Variables principales del estudio**

En comparación con el grupo de diagnóstico secuencial, el diagnóstico en paso único redujo de forma muy significativa el número de extracciones sanguíneas y consultas médicas, así como el tiempo de diagnóstico microbiológico completo y de inicio de tratamiento antiviral. Cabe destacar que hasta un cuarto de los pacientes del grupo de diagnóstico secuencial tuvieron tres o más extracciones y consultas médicas hasta realizar el diagnóstico microbiológico completo, y la mediana de tiempo para iniciar el tratamiento antiviral desde la primera serología positiva y tras el diagnóstico completo fue de dos y un año, respectivamente. Todos estos resultados están resumidos en la Tabla 6.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo comparamos dos estrategias de diagnóstico del VHC. La primera de ellas constituye el abordaje diagnóstico vigente en la mayoría de centros sanitarios en España y realiza el diagnóstico microbiológico de forma secuencial en varias extracciones sanguíneas, mientras que con la segunda dicho diagnóstico se efectúa en una sola muestra sanguínea. Nuestros resultados muestran de forma muy significativa que la estrategia en paso único reduce el número de consultas y extracciones sanguíneas, así como el tiempo de diagnóstico y de inicio de tratamiento. Estos datos apoyan la implementación de la estrategia de diagnóstico en paso único en la práctica clínica habitual de nuestros hospitales.

La reducción del número de extracciones sanguíneas y de consultas médicas para realizar un diagnóstico microbiológico completo es consustancial a la estrategia diagnóstica de paso único, pero es de destacar que su implementación vino asociada de un inicio significativamente más precoz del tratamiento antiviral tanto respecto a la solicitud de la primera serología como respecto a una vez realizado el diagnóstico completo. De esta manera, la mediana de tiempo para cada uno de estos dos tiempos fue de dos y un año para el grupo de diagnóstico secuencial, y de 19 semanas para el grupo de diagnóstico en paso único. La optimización del circuito asistencial junto con la adición de una nota de aviso al médico de especialista especificando el significado del resultado y la recomendación de derivar al paciente a Atención Especializada ha podido influir decisivamente en estos resultados. El hecho de que un 18% de los pacientes del grupo de diagnóstico de paso único no habían sido derivados a Digestivo a fecha del 31 de abril de 2018 no contradice la anterior afirmación, ya que el tiempo transcurrido desde la extracción de la muestra fue inferior al tiempo estipulado para informar a los servicios especializados de la no derivación de estos pacientes (i.e. tiempo de espera inferior al doble de la lista de espera de Digestivo). Es importante también resaltar que además del retraso significativo en el inicio de tratamiento en el grupo de diagnóstico secuencial, y en línea con los resultados del estudio SAMPAC (9), detectamos que el 16% de los pacientes de este grupo habían tenido una serología VHC positiva anterior a diciembre de 2016 y no habían sido derivados a atención especializada.

El perfil de paciente y de la enfermedad hepática en ambos grupos fue el habitual en pacientes con infección por el VHC, con una predominancia de varones y una alta presencia de hábitos tóxicos. Es de destacar que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, especialmente en ninguna de las variables que pueden influir en el seguimiento de los pacientes como es la presencia de enfermedades psiquiátricas. La relativa baja prevalencia de fibrosis avanzada en ambos grupos refleja el hecho de que la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática avanzada fueron tratados de forma preferente tras la comercialización de los nuevos AAD a partir de 2015.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. Hasta la fecha solo se ha podido revisar 415 pacientes de los 1589 con serología positiva para el VHC. Además muchos pacientes tuvieron que ser excluidos por la presencia de algún criterio de exclusión que impedía una recogida fiable de los datos. Por tanto, el tamaño muestral final de 136 pacientes es relativamente pequeño, aunque ha resultado suficiente para detectar

diferencias significativas entre ambas estrategias diagnósticas. Es más que probable que dichas diferencias conlleven un ahorro significativo en el manejo de los pacientes con infección por el VHC. Lamentablemente nuestro estudio no ha incorporado un análisis de coste-eficacia para demostrarlo, aunque está previsto llevarlo a cabo una vez analizado toda la base de datos.

En conclusión, la estrategia de diagnóstico en paso único en comparación con la secuencial reduce el número de consultas y extracciones sanguíneas, así como el tiempo de diagnóstico y de inicio de tratamiento. En consecuencia, nuestros datos apoyan su implementación en la práctica clínica habitual al observar una clara mejoría del circuito asistencial de estos pacientes.

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi más sincero agradecimiento al doctor José Ignacio Fortea Ormaechea y al doctor Javier Crespo García por su por su esfuerzo y dedicación para la culminación de este estudio, así como su paciencia y disponibilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

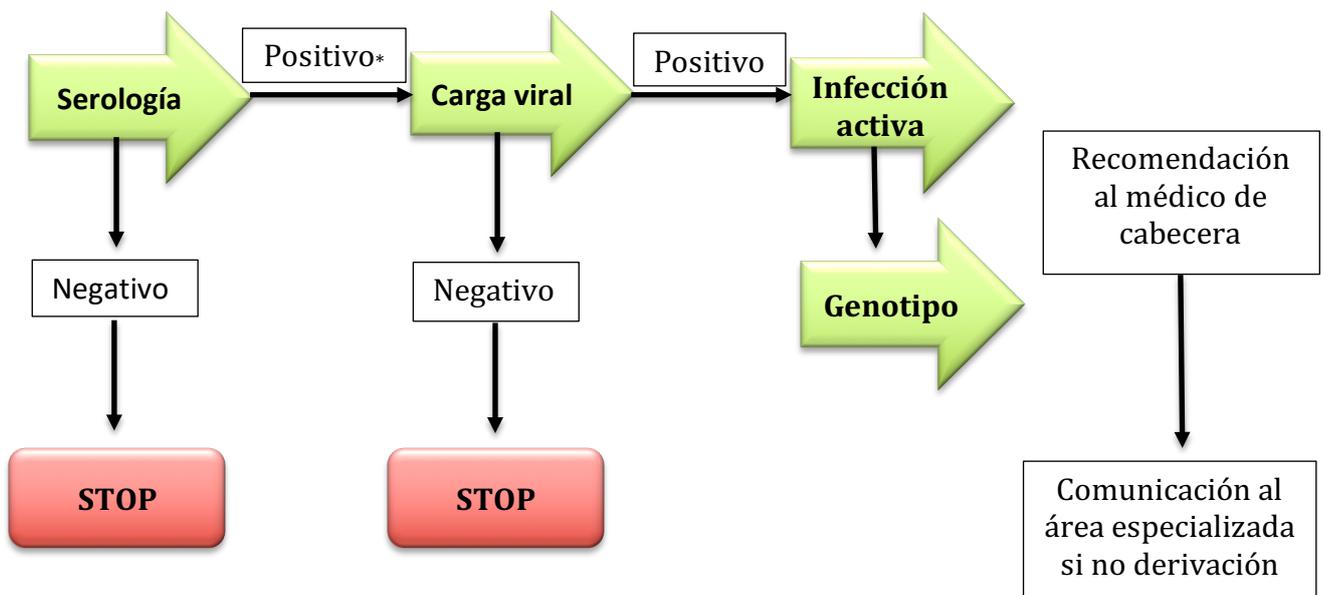
1. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S45-57.
2. World Health Organisation, 2017. Guidelines on hepatitis B and C testing, Available at: <https://www.finddx.org/wp-content/uploads/2017/02/WHO-guidelines-HBV-HCV-testing-Feb2017.pdf>
3. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018.
4. Lavin AC, Perello C, Llerena S, Gomez M, Escudero MD, Rodriguez L, et al. Prevalence of hepatitis C in the spanish population. The prevhep study (ethon cohort). *J Hepatol.* 2017;66(1):S272.
5. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58(3):593-608.
6. World Health Organisation, 2017. Hepatitis C fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018.
8. World Health Organisation, 2015. Draft global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021 - the first of its kind. Available at: [http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft\\_global\\_health\\_sector\\_strategy\\_viral\\_hepatitis\\_13nov.pdf](http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft_global_health_sector_strategy_viral_hepatitis_13nov.pdf)
9. Casas P, Viciano I, Montiel N, et al. Pacientes con serología de hepatitis C positiva que no acceden a valoración para tratamiento: análisis de la situación en Andalucía en 2016. XXX Reunión SAMPAC; Baeza, Octubre 2017
10. Casas P, 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. XXI Congreso Seimc; Malaga, Mayo 2017.

## FIGURAS

UNIDAD DE VIH Y HEPATITIS (Teléfono: 73028)

VIH1 / VIH2 (Ag+Ac) (QLIA)	Negativo
VHB HBs Ag (QLIA)	Negativo
anti-VHC (QLIA)	Positivo
Carga Viral VHC	3170 UI/ml (3.50 log)
Genotipo VHC	3a
Observaciones:	Paciente con hepatitis por VHC. Aconsejamos que considere derivar este paciente a Atención Especializada, para que se valore si es candidato a recibir tratamiento antiviral.

Figura 1. Ejemplo real de informe microbiológico en diagnóstico en paso único.



\*Verificar si se trata de un nuevo diagnóstico y si no tiene tratamientos previos.

**Figura 2. Ejemplo de algoritmo diagnóstico en paso único.**

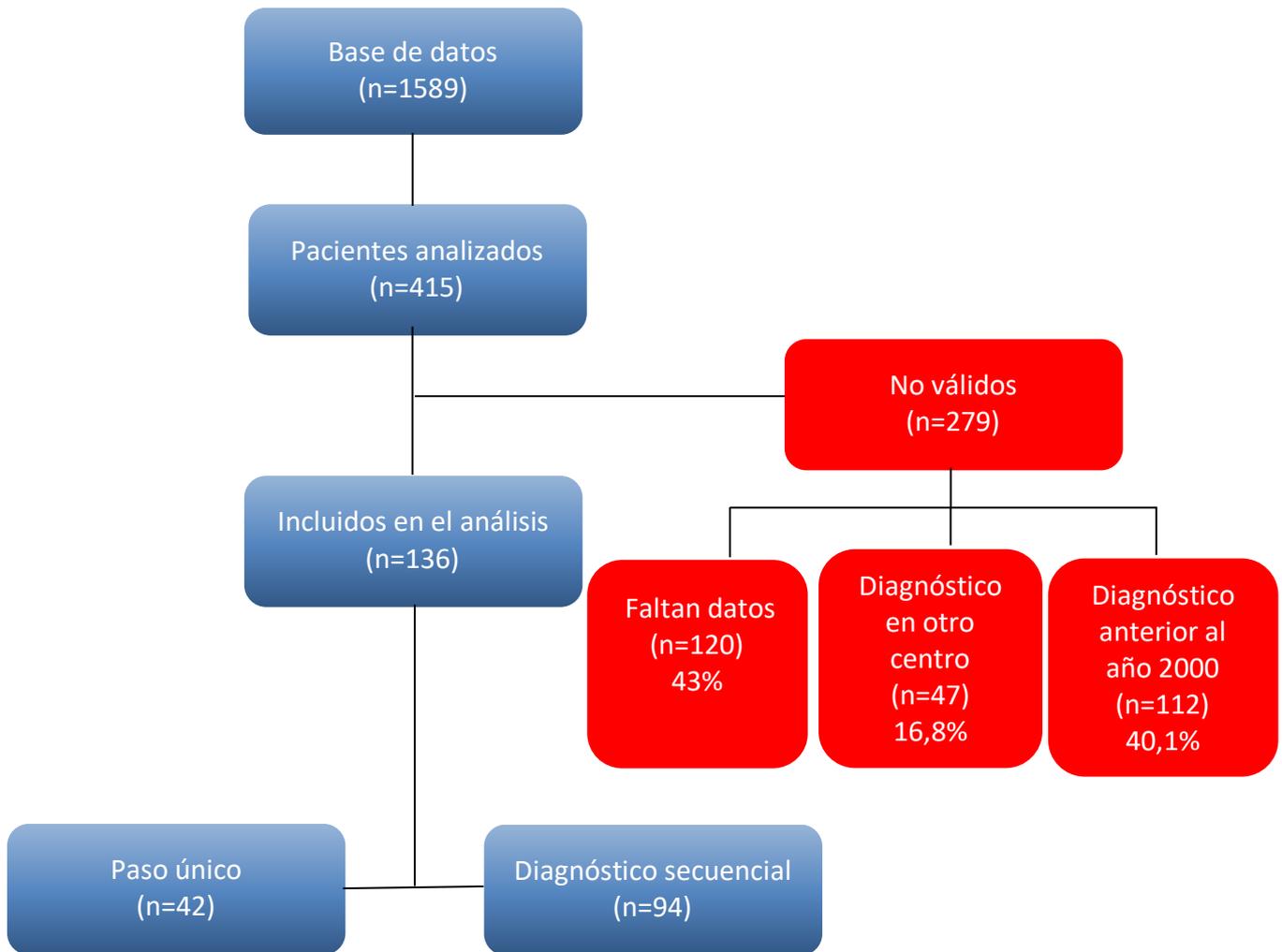


Figura 3. Diagrama de flujo del estudio

## TABLAS

Tabla 1. Perfil de los pacientes

VARIABLES *	Población total (N=136)	Paso único (n= 42)	Secuencial (n=94)	p
<b>Edad (años)</b>	48,6 (9,1)	51,9 (7,1)	47,1 (9,5)	<b>0,002</b>
<b>Sexo</b>				1,000
Varón	94 (70,6)	30 (71,4)	66 (70,2)	
Mujer	40 (29,4)	12 (28,6)	28 (29,8)	
<b>Peso (Kg) (N31/N91) †</b>	71,0 (64,4-82,3)	68,3 (59,0-80,5)	71,0 (65,0-83,0)	0,264
<b>Talla (cm) (N30/N91) †</b>	169,5 (8,9)	166 (8,7)	170,5 (8,8)	<b>0,027</b>
<b>IMC (Kg/m2) (N30/N91) †</b>	24,9 (22,8-27,6)	25,4 (22,1-28,8)	24,6 (22,9-27,0)	0,786
<b>ADVP</b>				0,208
No	64 (47,1)	24 (57,1)	40 (42,6)	
ExADVP	64 (47,1)	17 (40,5)	47 (50,0)	
Sí	8 (5,9)	1 (2,4)	7 (7,4)	
<b>Tratamiento sustitutivo (N8/N21) †</b>				0,427
No	15 (51,7)	3 (37,5)	12 (57,1)	
Sí	14 (48,3)	5 (62,5)	9 (42,9)	
<b>Alcohol (N40/N94) †</b>				0,682
No	61 (45,5)	20 (50,0)	41 (43,6)	
Exconsumidor	18 (13,4)	4 (10,0)	14 (14,9)	
Sí	55 (41,0)	16 (40,0)	39 (41,5)	
<b>Tabaco (N40/N94) †</b>				0,424
No	41 (30,6)	11 (27,5)	30 (31,9)	
Exconsumidor	16 (11,9)	7 (17,5)	9 (9,6)	
Sí	77 (57,5)	22 (55,0)	55 (58,9)	
<b>Hipertensión arterial</b>	20 (14,7)	6 (14,3)	14 (14,9)	1,000
<b>Diabetes mellitus</b>	9 (6,9)	2 (4,8)	7 (7,4)	0,721
<b>Dislipemia</b>	11 (8,1)	5 (11,9)	6 (6,4)	0,314
<b>Enfermedad psiquiátrica</b>				0,075
No	104 (76,5)	30 (71,4)	74 (78,7)	
Ansiedad	11 (8,1)	4 (9,5)	7 (7,4)	
Depresión	12 (8,8)	6 (14,3)	6 (6,4)	
T. personalidad	4 (2,9)	0 (0,0)	4 (4,3)	
T. psicótico	2 (1,5)	2 (4,8)	0 (0,0)	
Otro	3 (2,2)	0 (0,0)	3 (3,2)	

\* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico.

† Representa el número de pacientes con cada variable disponible dentro del grupo paso único y secuencial. Si está disponible en todos los pacientes no se especifica.

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; ADVP: adicto a drogas por vía parenteral

**Tabla 2. Perfil de la enfermedad hepática**

<b>Variables *</b>	<b>Población total (N=136)</b>	<b>Paso único (n= 42)</b>	<b>Secuencial (n=94)</b>	<b>p</b>
<b>Medio asistencial</b>				<b>0,027</b>
Centro de salud	70 (51,5)	26 (61,9)	44 (46,8)	
Centro desintoxicación	3 (2,2)	0 (0,0)	3 (3,2)	
Hospital-consulta	45 (33,1)	7 (16,7)	38 (40,4)	
Hospital-planta	9 (6,6)	5 (11,9)	4 (4,3)	
Otro	9 (6,6)	4 (9,5)	5 (5,3)	
<b>Conocimiento previo VHC y no derivación</b>	15 (11,0)	0 (0)	15 (16,0)	<b>0,023</b>
<b>Carga viral (UI/mL)</b>	1.002.686 (221.500- 3.012.243)	1.010.000 (230.500- 2.680.000)	984.687 (208.500- 3.093.516)	0,407
<b>Genotipo (N41/N93) †</b>				0,858
1	6 (4,5)	2 (4,9)	4 (4,3)	
1a	42 (31,3)	14 (34,1)	28 (30,1)	
1b	39 (29,1)	12 (29,3)	27 (29,0)	
2	4 (3,0)	0 (0,0)	4 (4,3)	
3	33 (24,6)	10 (24,4)	23 (24,7)	
4	10 (7,5)	3 (7,3)	7 (7,5)	
<b>VHB (N42/N93) †</b>				0,264
No	94 (69,6)	25 (59,5)	69 (74,2)	
Vacunada	5 (3,7)	3 (7,1)	2 (2,2)	
Pasada	34 (25,2)	13 (31,0)	21 (22,6)	
Infección activa	2 (1,5)	1 (2,4)	1 (1,1)	
<b>VIH</b>	2 (1,5)	1 (2,4)	1 (1,1)	0,524
<b>Manifestaciones extrahepáticas</b>				0,635
No				
Crioglobulinemia mixta	134 (98,5)	42 (100)	92 (97,9)	
Otra	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,1)	
	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,1)	
<b>Mecanismo de transmisión</b>				<b>0,001</b>
Desconocido	23 (16,9)	15 (35,7)	8 (8,5)	
Drogadicción	72 (52,9)	18 (42,9)	54 (57,4)	
Sexual	5 (3,7)	2 (4,8)	3 (3,2)	
Tatuaje/piercing	2 (1,5)	2 (4,8)	0 (0)	
Transfusión	18 (13,2)	4 (9,5)	14 (14,9)	
Vertical	2 (1,5)	0 (0)	2 (2,1)	
Otros	14 (10,3)	1(2,4)	13 (13,8)	
<b>Biopsia hepática</b>	12 (8,8)	2 (4,8)	10 (10,6)	0,342
<b>Fibroscan (N26/N92) †</b>				0,667
F1	57 (48,3)	10 (38,5)	47 (51,1)	
F2	18 (15,3)	5 (19,2)	13 (14,1)	
F3	10 (8,5)	2 (7,7)	8 (8,7)	

F4	33 (28,0)	9 (34,6)	24 (26,1)	
<b>Kpa (N21/N88) †</b>	6,8 (5,5-11,8)	7,9 (6,3-16,5)	6,8 (5,4-11,5)	0,687
<b>IQR/MED (N21/N85) †</b>	15,5 (6,9)	15,0 (6,1)	15,6 (7,1)	0,719
<b>CAP (N16/N45) †</b>	228 (210-256)	238 (221-260)	225 (206-252)	0,710
<b>IQR CAP (N16/N45) †</b>		39,0 (21,4)	40,8 (21,5)	0,777
<b>Cirrosis (N28/N90) †</b>				<b>0,007</b>
No cirrosis	84 (71,2)	19 (67,9)	65 (72,2)	
Cirrosis compensada	27 (22,9)	4 (14,3)	23 (25,6)	
Cirrosis descompensada	7 (5,9)	5 (17,9)	2 (2,2)	
<b>Hepatocarcinoma</b>	3 (2,2)	2 (4,8)	1 (1,1)	0,225

\* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico.

† Representa el número de pacientes con cada variable disponible dentro del grupo paso único y secuencial. Si está disponible en todos los pacientes no se especifica.

Abreviaturas: VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; Kpa: kilopascales; IQR/MED: ratio entre el rango intercuartílico y la mediana; CAP: grado de esteatosis hepática; IQR CAP: rango intercuartílico de CAP

**Tabla 3. Perfil bioquímico de los pacientes**

Variables *	Población total (N=136)	Paso único (n= 42)	Secuencial (n=94)	p
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> /μL) (N39/N93)	7,4 (2,2)	7,1 (2,1)	7,5 (2,2)	0,316
Hemoglobina (g/dl) (N39/93)	14,8 (1,6)	14,7 (1,9)	14,9 (1,4)	0,439
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /μL) (N39/N93)	201 (64)	185 (71)	208 (60)	0,530
Trombopenia (N39/N93)	28 (21,2)	14 (35,9)	14 (15,1)	<b>0,011</b>
INR (N10/N47)	1,1 (0,3)	1,1 (0,1)	1,1 (0,2)	0,716
Glucosa (mg/dl) (N40/N94)	91 (83-101)	92 (81-101)	90 (84-102)	0,391
Insulina(mg/dl) (N2/N40)	11,1 (6,0)	11,1 (10,3)	11,1 (5,9)	0,990
Creatinina (mg/dl) (N40/N94)	0,8 (0,2)	0,75 (0,13)	0,83 (0,19)	<b>0,032</b>
ALT (U/L) (N41/94)	73 (46-124)	64 (41-88)	85 (48-133)	0,264
AST (U/L)(N41/N94)	53 (37-99)	47 (33-98)	54 (38-100)	0,796
Hipertransaminasemia	116 (85,9)	34 (82,9)	82 (87,2)	0,592
GGT (U/L) (N41/N94)	59 (33-135)	68 (36-135)	56 (32-136)	0,220
FA (U/L) (N41/91)	82 (64-101)	80 (67-104)	82 (64-100)	0,195
Bilirrubina (mg/dl) (N38/N92)	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,5-1,0)	0,6 (0,4-0,8)	0,567
Triglicéridos(mg/dl) (N32/N78)	104 (77-140)	113 (76-144)	100 (77-136)	0,689
LDL(mg/dl) (N31/N69)	105 (37)	113 (36)	101 (37)	0,158
Albúmina (g/dl) (N34/N88)	4,2 (0,4)	4,1 (0,6)	4,3 (0,3)	0,071

\* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Si no se dispone del valor de una variable en todos los pacientes se especifica el número de pacientes con cada variable disponible dentro de cada grupo.

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gammaGT; FA: fostatasa alcalina; LDL: lipoproteína de baja densidad.

**Tabla 4. Tratamientos recibidos**

<b>Tratamientos recibidos *</b>	<b>Paso único (n= 20) †</b>	<b>Secuencial (n=91) †</b>	<b>p</b>
Ombistavir+paritaprevir+ritonavir	0 (0,0%)	1 (1,1%)	0,125
Ombistavir+paritaprevir+ritonavir+dasabubir	0 (0,0%)	7 (7,7%)	
Ombistavir+paritaprevir+ritonavir+dasabubir +RBV	0 (0,0%)	6 (6,6%)	
Sofosbuvir+velpatasvir	5 (25%)	5 (5,5%)	
Sofosbuvir+Ledipasvir	5 (25%)	28 (30,8%)	
Glecaprevir+pibrentasvir	2 (10,0%)	3 (3,3%)	
PegIFN-RBV	1 (5,0%)	13 (14,3%)	
Sofosbuvir+RBV	0 (0,0%)	2 (2,2%)	
Sofosbubir+simeprevir	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Sofosbuvir+simeprevir+RBV	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Sofosbuvir+daclatasvir	0 (0,0%)	8 (8,8%)	
Sofosbuvir+daclatasvir+RBV	1 (5,0%)	3 (3,3%)	
PegIFN+RBV+boceprevir	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
PegIFN+RBV+simeprevir	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
PegIFN+RBV+telaprevir	0 (0,0%)	1 (1,1%)	
Elbasvir+grazoprevir	4 (20,0%)	9 (9,9%)	
Otra	2 (10,0%)	1 (1,1%)	

\* Las variables se expresan en números absolutos y porcentajes.

† Tres pacientes en el grupo de diagnóstico secuencial y 22 del grupo de diagnóstico paso único están pendientes de iniciar tratamiento antiviral.

Abreviaturas: RBV:ribavirina; PegIFN: interferón pegilado;

**Tabla 5. Razón de no iniciar tratamiento antiviral**

<b>Razón *</b>	<b>Paso único (n= 22)</b>	<b>Secuencial (n=3)</b>	<b>p</b>
Aclaramiento espontáneo	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0,070
En seguimiento	10 (45,5%)	1 (33,3%)	
Éxitus	2 (9,1%)	0 (0,0%)	
No acude a consulta	3 (13,6%)	0 (0,0%)	
No derivado	4 (18,2%)	0 (0,0%)	
Traslado a otro centro	3 (13,6 %)	1 (33,3%)	

\* Las variables se expresan en números absolutos y porcentajes.

**Tabla 6. Variables principales**

<b>Variabes *</b>	<b>Paso único (n=42)</b>	<b>Secuencial (n=94)</b>	<b>p</b>
<b>Media extracciones sanguíneas</b>	1 (0,0)	2,3 (0,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Número de extracciones sanguíneas</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>1</b>	42 (100)	0 (0)	
<b>2</b>	0 (0)	70 (74,5)	
<b>3</b>	0 (0)	21 (22,3)	
<b>&gt; 4</b>	0 (0)	3 (3,2)	
<b>Media de consultas médicas</b>	1 (0,0)	2,4 (0,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Número de consultas médicas</b>			<b>&lt;0,001</b>
<b>1</b>	42 (100)	0 (0)	
<b>2</b>	0 (0)	65 (69,1)	
<b>3</b>	0 (0)	26 (27,7)	
<b>&gt; 4</b>	0 (0)	3 (3,2)	
<b>Tiempo para el diagnóstico completo (semanas)</b>	0 (0-0)	19,9 (9,0-29,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tiempo serología - inicio de tratamiento (semanas) †</b>	18,9 (13,8-26,7)	113,9 (44,7-200,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tiempo diagnóstico – inicio de tratamiento (semanas) †</b>	18,9 (13,8-26,7)	52,4 (20,1-168,7)	<b>&lt;0,001</b>

\* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico.

† Tres pacientes en el grupo de diagnóstico secuencial y 22 del grupo de diagnóstico paso único están pendientes de iniciar tratamiento antiviral.