



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

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



Javier Crespo ^{a,*}, Joaquín Cabezas ^a, Antonio Aguilera ^b, Marina Berenguer ^c, María Buti ^d, Xavier Forns ^e, Federico García ^f, Javier García-Samaniego ^g, Manuel Hernández-Guerra ^h, Francisco Jorquerá ⁱ, Jeffrey V. Lazarus ^j, Sabela Lens ^k, Elisa Martró ^l, Juan Antonio Pineda ^m, Martín Prieto ⁿ, Francisco Rodríguez-Frías ^o, Manuel Rodríguez ^p, Miguel Ángel Serra ^q, Juan Turnes ^r, Raquel Domínguez-Hernández ^s, Miguel Ángel Casado ^t y José 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, Universidad 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 Clínic, 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

^k Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^l Servicio de Microbiología, Laboratori Clínic Metropolitana Nord (LCMN), Hospital Universitario 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

^m Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Hospital Universitario de Valme, Ciber de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.crespo@scsalud.es (J. Crespo).

ⁿ Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^o Servicios de Microbiología y Bioquímica, Laboratorios Clínicos Hospital Universitario Vall d'Hebron, CIBEREHD, Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España

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

^q Catedrático Jubilado de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

^r Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^s Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB), Madrid, España

^t Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHI), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 29 de julio de 2022; aceptado el 28 de septiembre de 2022

Disponible en Internet el 17 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

Hepatitis B;
Hepatitis C;
Hepatitis D;
Diagnóstico integral;
Diagnóstico en un solo paso;
Punto de atención

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.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hepatitis B;
Hepatitis C;
Hepatitis D;
Integral diagnosis;
One-step diagnosis;
Point of care

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

Abstract The Spanish Society of Digestive Pathology (SEPD), the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH), the Spanish Society of Infections and Clinical Microbiology (SEIMC) and its Viral Hepatitis Study Group (GEHEP), and with the endorsement of the Alliance for the Elimination of Viral Hepatitis in Spain (AEHVE), have agreed on a document to carry out a comprehensive diagnosis of viral hepatitis (B, C and D), from a single blood sample; that is, a comprehensive diagnosis, in the hospital and/or at the point of care of the patient. We propose an algorithm, so that the positive result in a viral hepatitis serology (B, C and D), as well as human immunodeficiency virus (HIV), would trigger the analysis of the rest of the virus, including the viral load when necessary, in the same blood draw. In addition, we make two additional recommendations.

First, the need to rule out a previous hepatitis A virus (VHA) infection, to proceed with its vaccination in cases where IgG-type studies against this virus are negative and the vaccine is indicated. Second, the determination of the HIV serology. Finally, in case of a positive result for any of the viruses analyzed, there must be an automated alerts and initiate epidemiological monitoring.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

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 morbilidad 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^{1,2}. 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 significativas³. 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 años⁴, mientras que las últimas cifras publicadas sobre la hepatitis C presentan datos de seroprevalencia (1-1,4%) e infección virémica (0,2 - 0,3%) inferiores a años anteriores⁵. 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^{6,7}. La morbilidad 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 VHD⁸. Se estima que uno de cada seis casos de cirrosis que ocurren en pacientes con VHB son atribuibles a la coinfección por el VHD².

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 viral⁹⁻¹¹. Los antivirales de acción directa (AAD) frente al VHC alcanzan tasas de repuesta viral sostenida (RVS) elevadas que generan la curación de la infección en la mayoría de los pacientes¹². 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^{9,13-17}. Además, el tratamiento para la hepatitis C ha demostrado ser coste-efectivo, incluso reduciendo la carga social de la enfermedad¹⁸⁻²¹. Un estudio reciente muestra un descenso muy significativo de las hospitalizaciones por cirrosis por VHC desde la introducción de los AAD, pudiendo ser una causa marginal de ingresos en un futuro²². 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 AAD en los últimos años.

En el caso de la hepatitis D, un fármaco aprobado condicionalmente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la bulevirtida consigue normalizar los valores de ALT y disminuir en dos *log* o a niveles indetectables los valores de ARN-VHD en un porcentaje significativo de casos²³.

Los avances en el tratamiento motivaron que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableciese en el año 2016 unos objetivos centrados en reducir la incidencia de la hepatitis B y C en 90% y la mortalidad en 65%, con el fin de conseguir su eliminación en el año 2030¹. 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 2015²⁴. 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 C²⁵ y encontrándonos en el camino de su eliminación²⁶. Pero estos esfuerzos, se han visto aminorados por la pandemia de la COVID-19, que ha afectado gravemente a los servicios sanitarios provocando que la mayor parte de los recursos sanitarios, especialmente los servicios de microbiología²⁷, 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 tratamiento²⁸⁻³¹. Además, esta situación se ha agravado en colectivos vulnerables que acuden a centros comunitarios, tales como las unidades de reducción de daños³². La paralización de los programas de microeliminación ha generado un descenso brusco en los diagnósticos del 25% en los centros sanitarios y del 56% en los comunitarios³³. Estos retrasos provocarán el diagnóstico tardío de la enfermedad³⁴ 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 morbilidad asociada y su coste^{35,36}. 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 refuerzen los programas de cribado, restablezcan la cascada de atención de las hepatitis virales y permitiendo un tratamiento temprano³⁷⁻⁴⁰. 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 microeliminación 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 con base en 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 AEEH, la AEHVE, el GEHEP de la SEIMC y la 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^{10–12,41–43}. Sin embargo, existe diversidad de criterios sobre a quién debe ir dirigido el cribado del VHD. Las guías clínicas de la AEEH y de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) recomiendan la detección del VHD en todos los pacientes infectados por el VHB^{11,41}, mientras que las recomendaciones de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD), a pesar de su elevada prevalencia, dirigen su detección solo a pacientes con infección crónica por VHB que pertenecen a grupos de alto riesgo (migrantes de regiones de alta endemidad de VHD, antecedentes de consumo de drogas por vía intravenosa o comportamiento sexual de alto riesgo y coinfeción por VHC y VIH o con aminotransferasas elevadas, pero ADN del VHB bajo o indetectable¹⁰). 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%^{44–47}.

La evaluación de la infección por 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 coinfeción por VHB, VHC y VHD, incluso por VIH, en sus diferentes combinaciones sea elevado. La coinfeción provoca una mayor morbilidad 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 coinfeciones siendo, además, una herramienta asistencial para disminuir los costes adicionales ocasionados por repeticiones de extracciones y visitas innecesarias^{48,49}. 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 coinfecados con otros virus como el VIH^{48–52}. 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^{48,50,51,53,54}.

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, fig. 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 coinfeciones 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.

Tabla 1 Puntos clave en el consenso para un diagnóstico integral de las hepatitis virales en una única extracción analítica*Recomendaciones de diagnóstico integral a efectuar si es posible en la misma extracción analítica:*

- 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 b. VHC mediante la detección de anti-VHD y anti-VHC.
- En todos los pacientes en los que se detecte anti-VHD positivo, se debe determinar el ARN-VHD.
- 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.

Otras recomendaciones diagnósticas:

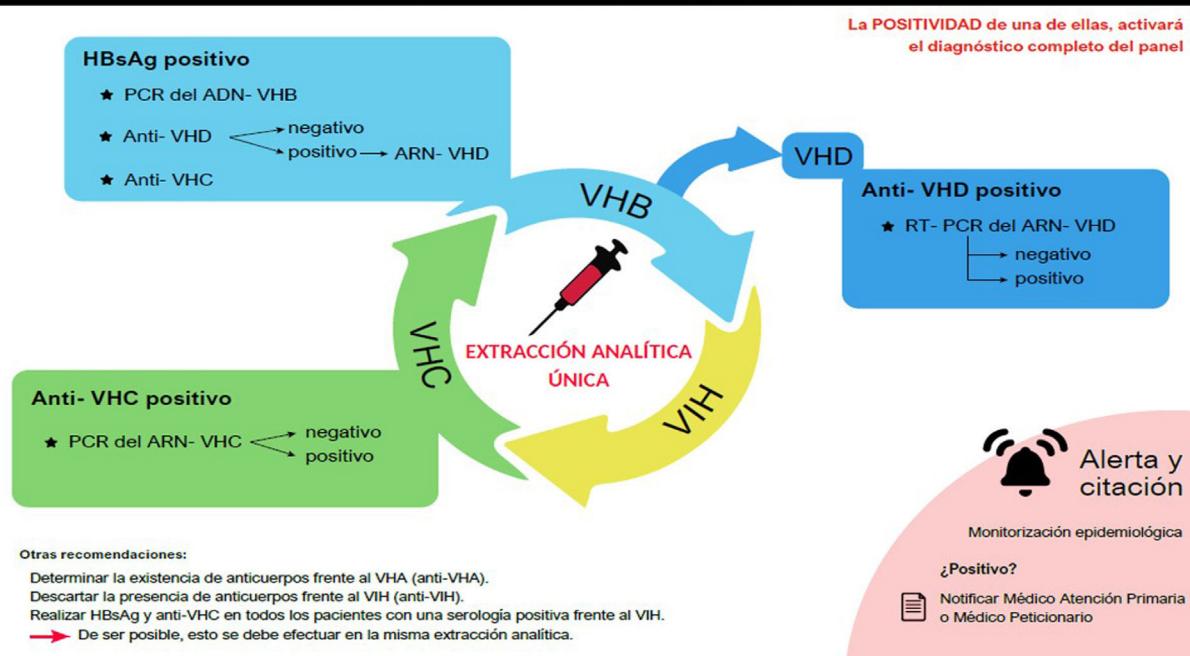
- Todos los pacientes con HBsAg positivo, independientemente de la positividad o negatividad del ADN-VHB y/o anti-VHD, así como todos los pacientes anti-VHC positivos en los que se detecte ARN-VHC, deben ser remitidos para ser evaluados por un médico experto en hepatitis virales.
- En aquellos pacientes anti-VHC positivos diagnosticados y curados con anterioridad, pero con conductas de riesgo, se debe repetir la viremia ARN-VHC de forma periódica.
- 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.
- 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.

Medidas generales:

- Simplificación de la cascada del diagnóstico de los pacientes con hepatitis virales y del acceso al tratamiento.
- 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.
- Implementación de sistemas de alerta automatizados.
- Se recomienda la creación de sistemas de citación automatizada.
- Implementar programas de educación, prevención y difusión.

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; VHB: virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis delta; VHC: virus de la hepatitis C. HBsAg: antígeno S del virus de la hepatitis B; IgG: inmunoglobulina de tipo G. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO INTEGRAL DE LAS HEPATITIS VIRALES CRÓNICAS EN UNA ÚNICA EXTRACCIÓN ANALÍTICA

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

PCR: polymerase chain reaction; RT-PCR: real-time polymerase chain reaction; HBsAg: antígeno S del virus de la hepatitis B, VHD: virus de la hepatitis delta; VHC: virus de la hepatitis C; ADN: ácido desoxirribonucleico. ARN: ácido ribonucleico. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

- 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^{1,55}. La coinfeción puede alterar la historia natural de cada uno de estos virus y provocar un incremento en la comorbilidad y en la mortalidad asociada⁵⁵. 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^{56–59} o entre migrantes de países de la Unión Europea con baja tasa de vacunación^{60,61}. 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^{10,62}. Por otra parte, un número considerable de personas con hepatitis virales también padecen otras infecciones como el VIH. Un estudio mostró que la coinfeción por VHC y VIH en pacientes con VHB crónica se produjo en 6,3 y 3,1%, respectivamente⁶³. La coinfeción 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 VHB⁶⁴. En España, la coinfeción por VIH/VHB se ha mantenido estable durante una década, situándose en 3,2% en el 2018, además, 26,3% de

los coinfectados presentaban anticuerpos contra el VHD⁶⁵. Por otro lado, la coinfeción VIH/VHC ha ido disminuyendo en España, situándose en 2,2% en 2019⁶⁶. 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 C⁶⁷.

La integración del diagnóstico del VHA y VIH al realizar una prueba para cualquier otra hepatitis viral ayudaría a la detección de casos de coinfeción 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 daños⁶⁸.

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 eliminación²⁴ 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 desafío⁷.

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 semanas⁶⁹. 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 tratamiento⁷⁰. Estrategias enfocadas a la simplificación diagnóstica como el 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 internacionales⁷¹ y han mostrado su eficiencia en el cribado, en particular en la hepatitis C^{72–75}. Comparado con los métodos tradicionales, el DUSP incrementa la efectividad diagnóstica reduciendo los casos de infradiagnóstico cerca de 56% (de 74,4 a 20,2%), en todos los entornos, especialmente en los centros de usuarios de drogas y en atención primaria⁷⁶, evita pérdidas en la derivación ocasionadas por las demoras y permite que un mayor número de pacientes sean evaluados para recibir

tratamiento^{70,75,76-79}. Un estudio realizado en España mostró que la proporción de pacientes derivados al especialista para la evaluación de inicio de tratamiento aumentó desde de 55 a 83% al implantarse el DUSP⁷². Otro estudio que incluyó poblaciones de difícil acceso, como son los usuarios de drogas, la implementación del DUSP supuso un incremento en los diagnósticos de 20,8 y de 32,7% en el acceso a tratamiento⁷⁷. 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 sanitaria⁷².

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 45,2%⁷⁸. Durante estos últimos años se han realizado grandes esfuerzos por mejorar las estrategias diagnósticas en los hospitales españoles siendo 89% los hospitales que tienen implantado el DUSP en el 2019, frente a 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^{69,73}, 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 atención⁸⁰ 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 descentralizado⁸¹, 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 descentralizados⁸². 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^{75,83-91}, aun en la época de COVID-19³⁵,

además de mostrar una precisión diagnóstica para evaluar las hepatitis virales^{75,90,92,93}. 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^{90,94-98}. Este tipo de pruebas junto con estrategias «*test and treat*» también pueden ser utilizadas en entornos penitenciarios⁹⁹, donde los tiempos en la cascada de atención llegan a reducirse en cuatro días el cribado (seis vs. dos días), 11 días la evaluación (14 vs. tres días) y 35 días el acceso a tratamiento (36 vs. un día) frente al manejo clínico habitual¹⁰⁰.

Las pruebas en el PoC^{13,71} posibilitan la simplificación diagnóstica permitiendo realizar el cribado en entornos fuera del ámbito hospitalario, donde no se dispone de accesos a las pruebas de venopunción⁷⁵ y avanzar hacia una atención descentralizada, reduciendo las pérdidas en los centros de conductas adictivas o reducción de daños^{75,87,90,101,102}. Este tipo de técnicas no precisa personal sanitario, pero sí una formación previa que facilite la aceptación por el usuario⁵¹. Los resultados de estas técnicas deben 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 (por ejemplo, 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 precoz¹⁰³. Estas alertas son útiles en atención primaria basadas en la edad como factor de riesgo¹⁰⁴⁻¹⁰⁷, llegando a incrementarse entre cinco y 15,8 veces respecto a la práctica clínica habitual^{106,108}. Igualmente, cuando la alerta es introducida en atención hospitalaria en población nacida entre 1945 y 1965, el diagnóstico se incrementó 342% en un año, así como el enlace con la atención e inicio de tratamiento (de 67 a 92%, de 32 a 18%, respectivamente), disminuyendo notablemente las pérdidas de seguimiento¹⁰⁷. 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 primaria¹⁰⁹. Existe un porcentaje variable de diagnósticos incompletos: alrededor de 64%¹¹⁰ y entre 14-58%¹⁰⁹⁻¹¹¹ 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 tratamiento¹¹² y es una estrategia coste-efectiva para el sistema sanitario¹¹³.

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 riesgo¹³. 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 cribado⁵⁰. 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 sanitaria¹¹⁴. 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 veces¹⁰⁶. De igual forma, la sociedad civil juega un papel fundamental en la eliminación de las hepatitis virales¹¹⁵, 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 ámbitos¹¹⁶. 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. Asimismo, 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.

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).

Conflictos de intereses

Javier Crespo: consultor y/o ponente y/o participó en ensayos clínicos patrocinados y/o recibió subvenciones y apoyo a la investigación de Gilead Sciences, AbbVie, MSD, Shionogi, Intercept Pharmaceuticals, Janssen Pharmaceuticals Inc, Celgene y Alexion (todos fuera del trabajo presentado).

Joaquín Cabezas: recibe subvenciones de Gilead y Abbvie; Conferencias: Gilead y Abbvie.

Antonio Aguilera: declara que no tiene conflicto de intereses.

María Buti: consultora y ponente de Gilead y Abbvie.

Federico García: declara que no tiene conflicto de intereses.

Javier García-Samaniego: conferencias y consultor: Abbvie, Gilead.

Manuel Hernández-Guerra: ha recibido becas de investigación de Abbvie y Gilead.

Francisco Jorquera: declara honorarios personales de Abbvie y Gilead Sciences, y honorarios de asesoramiento y personales de Intercept.

Elisa Martró: recibió honorarios por conferencias de Gilead Sciences, Abbvie y Cepheid, y becas de investigación de Gilead Sciences.

Juan Antonio Pineda: declara que no tiene conflicto de intereses.

Manuel Rodríguez: Gilead (asesoría y conferencias) y AbbVie (conferencias).

Miguel Ángel Serra: declara que no tiene conflicto de intereses.

Raquel Domínguez-Hernández es empleada de Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia, una consultora especializada en la evaluación económica de intervenciones sanitarias que ha recibido financiación incondicional de la Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD).

Miguel Ángel Casado es empleado de Pharmacoconomics & Outcomes Research Iberia, una consultora especializada en la evaluación económica de intervenciones sanitarias que ha recibido financiación incondicional de la Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD).

José Luis Calleja: consultor y conferenciantes: Gilead Sciences, Abbvie, Roche, Intercept, MSD.

Appendix A.

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 Infecciosas 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.

Bibliografía

- 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.
- Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73:523-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>.
- 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*. 2020;72:1605-16, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.31173>.
- Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llop E, Escudero MD, et al. Update on epidemiology of hepatitis B in a low-endemic European country: There is still much to do. *J Viral Hepat*. 2020;27:1261-5, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13350>.
- Crespo J, Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llorca J, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in a country with universal access to direct-acting antiviral agents: Data for designing a cost-effective elimination policy in Spain. *J Viral Hepat*. 2020;27:360-70, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13238>.
- Falla AM, Hofstraat SH, 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 Infect Dis*. 2018;18:79, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-2988-x>.
- Alarcón Linares ME, Torres Cantero A, Subirá C, Ramírez Rubio O, Crespo J, Lazarus JV, et al. 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;111:615-25, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2019.6117/2018>.
- Buti M, Stepanova M, Palom A, Riveiro-Barciela M, Nader F, Roade L, et al. Chronic hepatitis D associated with worse patient-reported outcomes than chronic hepatitis B. *JHEP Rep*. 2021;3:100280, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100280>.
- Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Treatment of Chronic Hepatitis B Virus with Oral Anti-Viral Therapy. *Clin Liver Dis*. 2021;25:725-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2021.06.003>.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560-99, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29800>.
- Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43:559-87, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.03.011>.
- Crespo J, Albillas A, Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, Hernández-Guerra M, et al. Elimination of hepatitis C Positioning document of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42:579-92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.09.002>.
- 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. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8, <http://dx.doi.org/10.1177/2049936120985954>.
- Ogawa E, Kawano A, Ooho A, Furusyo N, Satoh T, Takahashi K, et al. 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;37:371-7, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15703>.
- Younossi ZM, Racila A, Muir A, Bourliere M, Mangia A, Esteban R, et al. Long-term Patient-Centered Outcomes in Cirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C After Achieving Sustained Virologic Response. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:438-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.026>.
- Crespo G, Trota N, Londono MC, Mauro E, Ballellas C, Castells L, et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol*. 2018;69:11-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.012>.

17. Calvaruso V, Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol.* 2020;73:1548–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.006>.
18. Mennini FS, Marcellus A, Robbins Scott S, Montilla S, Craxi A, Buti M, et al. The impact of direct acting antivirals on hepatitis C virus disease burden and associated costs in four european countries. *Liver Int.* 2021;41:934–48, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14808>.
19. Turnes J, Domínguez-Hernández R, Casado MA. Value and innovation of direct-acting antivirals: long-term health outcomes of the strategic plan for the management of hepatitis C in Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109:809–17, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2017.5063/2017>.
20. Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo LM, Alonso S, Fernández-Bolaños A, Gutiérrez ML, Hidalgo-Vega Á, et al. Labour productivity losses caused by premature death associated with hepatitis C in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:631–7, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000000336>.
21. 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. *J Viral Hepat.* 2016;23:857–65, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.12554>.
22. Rodríguez-Tajes S, Domínguez Á, Carrión JA, Buti M, Quer JC, Morillas RM, et al. Significant decrease in the prevalence of hepatitis C infection after the introduction of direct acting antivirals. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:1570–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.14984>.
23. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. Efficacy and safety of boceprevir 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. *J Hepatol.* 2022;77:S4–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(22\)00433-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(22)00433-0).
24. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:396–415, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00472-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00472-6).
25. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Strategic Plan For Tackling Hepatitis C In The Spanish National Health System 2015 [consultado Dic 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/PEAHC_eng.pdf.
26. Razavi H, Sanchez Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int.* 2020;40:522–9, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14324>.
27. Aguilera A, Eiros JM, Garcia F. Impact of COVID-19 pandemic on hepatitis C elimination from the clinical microbiologist perspective. Are we ready? *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed).* 2021;39:475–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimce.2021.08.004>.
28. Wingrove C, James C, Wang S. The impact of COVID-19 on hepatitis services and civil society organisations. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:682–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00263-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00263-6).
29. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Matricic M, Cordero E, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep.* 2020;2:100169, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100169>.
30. Rehman ST, Rehman H, Abid S. Impact of coronavirus disease 2019 on prevention and elimination strategies for hepatitis B and hepatitis C. *World J Hepatol.* 2021;13:781–9, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v13.i7.781>.
31. 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:e004275, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004275>.
32. Picchio CA, Valencia J, Doran J, Swan T, Pastor M, Martró E, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on harm reduction services in Spain. *Harm Reduct J.* 2020;17:87, <http://dx.doi.org/10.1186/s12954-020-00432-w>.
33. Morales-Arráez D, Benítez-Zafra F, Díaz-Flores F, Medina-Alonso MJ, Santiago LG, Pérez-Pérez V, et al. Hepatitis C diagnosis slowdown in high-prevalence groups and using decentralised diagnostic strategies during the COVID-19 pandemic. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2022.8412/2021>.
34. Picchio CA, Lens S, Hernández-Guerra M, Arenas J, Andrade RJ, Crespo J, et al. Late presentation of chronic HBV and HCV patients seeking first time specialist care in Spain: a 2-year registry review. *Sci Rep.* 2021;11:24133, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-01885-0>.
35. Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MA. Impact of the COVID-19 pandemic on HCV elimination in Spain. *J Hepatol.* 2021;74:1246–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.018>.
36. Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E, Estes C, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol.* 2021;74:31–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.042>.
37. Calleja JL, Aguilera A, Buti M, Crespo J, García F, Jorquerá F, et al. Ten steps to eliminating hepatitis C in hospitals. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19:481–3, <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-022-00647-1>.
38. Lazarus JV, Picchio CA, Byrne CJ, Crespo J, Colombo M, Cooke GS, et al. A Global Systematic Review of Hepatitis C Elimination Efforts through Micro-Elimination. *Semin Liver Dis.* 2022;42:159–72, <http://dx.doi.org/10.1055/a-1777-6112>.
39. Crespo J, Díaz-González A, Irizubia P, Llerena S, Cabezas J. SARS-CoV-2 massive testing: A window of opportunity to catch up with HCV elimination. *J Hepatol.* 2021;74:966–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.001>.
40. Crespo J, Díaz-González A, Cabezas J. HCV detection is possible during SARS CoV-2 testing; and throughout COVID-19 vaccination? *J Hepatol.* 2021;75:486–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.043>.
41. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
42. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10:1–98, <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>.
43. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2018;67:1477–92, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy585>.
44. Aguilera A, Rodríguez-Calvino J, de Mendoza C, Soriano V. Short article: Hepatitis delta in patients with resolved hepatitis B virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:1063–5, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001187>.
45. Aguilera A, Trastoy R, Barreiro P, Costa JJ, de Mendoza C, Peña JM, et al. Decline and changing profile of hepatitis delta among injection drug users in Spain. *Antivir Ther.* 2018;23:87–90, <http://dx.doi.org/10.3851/IMP3161>.
46. Ordieres C, Navascués CA, Gonzalez-Dieguez ML, Rodriguez M, Cadahia V, Varela M, et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain.

- Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017;29:277-83, <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000000795>.
47. Hernandez-Evolé H, Briz-Redon A, Berenguer M. Changing delta hepatitis patient profile: A single center experience in Valencia region, Spain. World J Hepatol. 2020;12:277-87, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v12.i6.277>.
48. Gasbarrini N, Dubravić D, Combs L, Dišković A, Ankiersztein-Bartczak M, Colaiaco F, et al. Increasing integrated testing in community settings through interventions for change, including the Spring European Testing Week. BMC Infect Dis. 2021;21 Suppl 2:874, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06555-0>.
49. Peeling RW, Boeras DL, Marinucci F, Easterbrook P. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. BMC Infect Dis. 2017;17 Suppl 1:699, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2775-0>.
50. Bottero J, Boyd A, Gozlan J, Carrat F, Nau J, Pauti M-D, et al. 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 Infect Dis. 2015;2:ofv162, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofv162>.
51. Matulionyté R, Jakobsen ML, Grecu VI, Grigaitiene J, Raudonis T, Stoniene L, et al. 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 Infect Dis. 2021;21 Suppl 2:845, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06537-2>.
52. Mason LMK, Veldhuijzen IK, Duffell E, van Ahee A, Bunge EM, Amato-Gauci AJ, et al. Hepatitis B and C testing strategies in healthcare and community settings in the EU/EEA: A systematic review. J Viral Hepat. 2019;26:1431-53, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13182>.
53. Eborall H, Wobi F, Ellis K, Willars J, Abubakar I, Griffiths C, et al. Integrated screening of migrants for multiple infectious diseases: Qualitative study of a city-wide programme. EClinicalMedicine. 2020;21:100315, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100315>.
54. Sequeira-Aymar E, Cruz A, Serra-Burriel M, di Lollo X, Gonçalves AQ, Camps-Vilà L, et al. 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. J Travel Med. 2021;taab100, <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taab100>.
55. Rana U, Driedger M, Sereda P, Pan S, Ding E, Wong A, et al. Characteristics and outcomes of antiretroviral-treated HIV-HBV co-infected patients in Canada? BMC Infect Dis. 2019;19:982, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-019-4617-8>.
56. Fortea JI, Fernandez González M, Samaniego Vega L, Puente A, Cuadrado A, Cabezas J, et al. Epidemiology and clinical course of hepatitis A in Cantabria before and after the epidemic outbreak of June 2016. Rev Clin Esp (Barc). 2020;220:400-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2019.08.005>.
57. 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;29:32-42, <http://dx.doi.org/10.1111/jonm.13179>.
58. 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. Med Clin (Barc). 2019;152:391-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.07.009>.
59. Hernández Bustabad A, Morales Arráez D, González A, de Vera A, Díaz-Flores F, Lecuona Fernández M, et al. Sexual behaviour and poor hygiene are related to recent hepatitis a virus community outbreaks. Rev Esp Enferm Dig. 2020;112:448-55, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2020.6687> 2019.
60. Deal A, Halliday R, Crawshaw AF, Hayward SE, Bernard A, Rustage K, et al. Migration and outbreaks of vaccine-preventable disease in Europe: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2021;21:e387-98, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00193-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00193-6).
61. Norman FF, Comeche B, Martínez-Lacalzada M, Pérez-Molina JA, Gullón B, Monge-Maillo B, et al. Seroprevalence of vaccine-preventable and non-vaccine-preventable infections in migrants in Spain. J Travel Med. 2021;28, <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taab025>.
62. Domínguez A, Varela C, Soldevila N, Izquierdo C, Guerrero M, Peñuelas M, et al., Previcet Working Group On Viral Hepatitis n. Hepatitis A Outbreak Characteristics: A Comparison of Regions with Different Vaccination Strategies, Spain 2010-2018. Vaccines. 2021;9:1214, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9111214>.
63. Aguilera A, Trastoy R, Rodríguez-Frias F, Muñoz-Bellido JL, Melón S, Suárez A, et al. GEHEP 010 study: Prevalence and distribution of hepatitis B virus genotypes in Spain (2000-2016). J Infect. 2020;81:600-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.019>.
64. World Health Organization. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva 2017. [consultado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>.
65. Pérez-Latorre L, Berenguer J, Micán R, Montero M, Cifuentes C, Puig T, et al., Group GS. HIV/HBV coinfection: temporal trends and patient characteristics, Spain, 2002 to 2018. Euro Surveill. 2021;26, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.20212625.2000236>.
66. Fanciulli C, Berenguer J, Busca C, Vivancos MJ, Téllez MJ, Domínguez L, et al. Epidemiological trends of HIV/HCV coinfection in Spain, 2015-2019. HIV Med. 2022;23:705-16, <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.13229>.
67. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz del VIH en el ámbito sanitario Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [updated 2014]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GuiaRecomendacionesDiagnosticoPrecozVIH.pdf>.
68. Fernández-López L, Folch C, Majó 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;28:712-6, <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2016.1164290>.
69. Crespo J, Lázaro P, Blasco AJ, Aguilera A, García-Samaniego J, Eiros JM, et al. Hepatitis C reflex testing in Spain in 2019: A story of success. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2021;39:119-26, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2020.03.004>.
70. Casas MdlP, García F, Freyre-Carrillo C, Montiel N, de la Iglesia A, Viciiana I, et al. Towards the elimination of hepatitis C: implementation of reflex testing in Andalusia. Rev Esp Enferm Dig. 2020;112:515-9, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2020.6370/2019>.
71. SEIMC, SEPD, GEHEP, AEEH, AEHVE. Documento de consenso: Diagnóstico de la hepatitis C en un solo paso. 2018 [consultado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2018-Diagnostico.en.un.paso.HepatitisC.pdf>.
72. García F, Domínguez-Hernández R, Casado M, Macías J, Téllez F, Pascasio JM, et al. The simplification of the diagnosis process of chronic hepatitis C is cost-effective strategy. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019;37:634-41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.03.001>.
73. Crespo J, Eiros Bouza JM, Blasco Bravo AJ, Lázaro de Mercado P, Aguilera Guirao A, García F, et al. The efficiency

- of several one-step testing strategies for the diagnosis of hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111:10-6, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2018.5810/2018>.
74. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2019.07.011>.
75. Saludes V, Antuori A, Folch C, González N, Ibáñez N, Majó X, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.10.012>.
76. López-Martínez R, Arias-García A, Rodríguez-Algarra F, Castellote-Bellés L, Rando-Segura A, Tarraso G, et al. 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? *J Clin Microbiol.* 2019;58:e01815-1819, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01815-19>.
77. 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. *J Infect Dis.* 2020;222 Suppl 5:S335-45, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz686>.
78. Huang C-F, Wu P-F, Yeh M-L, Huang C-I, Liang P-C, Hsu C-T, et al. Scaling up the in-hospital hepatitis C virus care cascade in Taiwan. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27:136-43, <http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2020.0150>.
79. Lazarus JV, Picchio CA, Guy D, Aleman S, James C, Nava FA, et al. Hepatitis C standards of care: A review of good practices since the advent of direct-acting antiviral therapy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45:101564, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2020.11.001>.
80. Folch C, Saludes V, Reyes-Ureña J, Antuori A, Ibáñez N, Majó X, et al. The hepatitis C care cascade among people who inject drugs accessing harm reduction services in Catalonia: Major gaps for migrants. *Int J Drug Policy.* 2021;90:103057, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.103057>.
81. Organization WH. Updated recommendations on HCV simplified service delivery and HCV diagnostics: policy brief. Geneva 2022 [consultado 20 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240052697>.
82. Fourati S, Feld JJ, Chevaliez S, Luhmann N. Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. *J Int AIDS Soc.* 2018;21 Suppl 2:e25058, <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25058>.
83. 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. *Ann Glob Health.* 2020;86:81, <http://dx.doi.org/10.5334/aogh.2848>.
84. Carvalho-Gomes Á, Cubells A, Pallarés C, Hontangas V, Conde I, Di Maira T, et al. 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:e0228351, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228351>.
85. Grebely J, Applegate TL, Cunningham P, Feld JJ. Hepatitis C point-of-care diagnostics: in search of a single visit diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17:1109-15, <http://dx.doi.org/10.1080/14737159.2017.1400385>.
86. Sehr MA, Joshi KD, Fontanesi JM, Wong RJ, Bitmead RR, Gish RG. Markov modeling in hepatitis B screening and linkage to care. *Theor Biol Med Model.* 2017;14:11, <http://dx.doi.org/10.1186/s12976-017-0057-6>.
87. Forns X, Colom J, García-Retortillo M, Quer JC, Lens S, Martró E, et al. Point-of-care hepatitis C testing and treatment strategy for people attending harm reduction and addiction centres for hepatitis C elimination. *J Viral Hepat.* 2022;29:227-30, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13634>.
88. Cabezas J, Llerena S, Mateo M, Álvarez R, Cobo C, González V, et al. Hepatitis C Micro-Elimination beyond Prison Walls: Navigator-Assisted Test-and-Treat Strategy for Subjects Serving Non-Custodial Sentences. *Diagnostics (Basel).* 2021;11:877, <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11050877>.
89. Assoumou SA, Paniagua SM, Linas BP, Wang J, Samet JH, Hall J, et al. Rapid Versus Laboratory-Based Testing for HIV and Hepatitis C at a Drug Detoxification Treatment Center: A Randomized Trial. *J Infect Diseases.* 2020;222 Suppl 5:S376-83, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa162>.
90. Saludes V, Antuori A, Lazarus JV, Folch C, González-Gómez S, González N, et al. Evaluation of the Xpert HCV VL Fingers-tick 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102734>.
91. Martró E, Ouarrab H, Saludes V, Buti M, Treviño B, Roade L, et al. Pilot hepatitis C micro-elimination strategy in Pakistani migrants in Catalonia through a community intervention. *Liver Int.* 2022;42:1751-61, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.15327>.
92. Martínez-Campreciós J, Rando-Segura A, Buti M, Rodríguez-Velásquez F, Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, et al. Reflex viral load testing in dried blood spots generated by plasma separation card allows the screening and diagnosis of chronic viral hepatitis. *J Virol Methods.* 2021;289:114039, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2020.114039>.
93. Catlett B, Hajarizadeh B, Cunningham E, Wolfson-Stofko B, Wheeler A, Khandaker-Hussain B, et al. Diagnostic accuracy of assays using point-of-care testing or dried blood spot samples for the determination of hepatitis C virus RNA: a systematic review. *J Infect Dis.* 2022;226:1005-21, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac049>.
94. Williams B, Howell J, Doyle J, Thompson AJ, Draper B, Layton C, et al. Point-of-care hepatitis C testing from needle and syringe programs: An Australian feasibility study. *Int J Drug Policy.* 2019;72:91-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.05.012>.
95. 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. *Int J STD AIDS.* 2017;28:1234-8, <http://dx.doi.org/10.1177/0956462417696214>.
96. 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;9:437-41, <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piz065>.
97. Chevaliez S, Wlassow M, Volant J, Roudot-Thoraval F, Bachelard A, Poiteau L, et al. Assessing Molecular Point-of-Care Testing and Dried Blood Spot for Hepatitis C Virus Screening in People Who Inject Drugs. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa196, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa196>.
98. Bajis S, Maher L, Treloar C, Hajarizadeh B, Lamoury FMJ, Mowat Y, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.08.011>.
99. Hajarizadeh B, Grebely J, Byrne M, Marks P, Amin J, McManus H, et al. Evaluation of hepatitis C treatment-as-prevention within Australian prisons (SToP-C): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:533-46, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00077-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00077-7).
100. Mohamed Z, Al-Kurdi D, Nelson M, Shimakawa Y, Selvapatt N, Lacey J, et al. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drupo.2019.102608>.
101. Xiao Y, Thompson AJ, Howell J. Point-of-Care Tests for Hepatitis B: An Overview. *Cells.* 2020;9, <http://dx.doi.org/10.3390/cells9102233>.
 102. Shilton S, Markby J, Japaridze M, Chihota V, Shadaker S, Gvinjilia L, et al. Feasibility and effectiveness of HCV viraemia testing at harm reduction sites in Georgia: A prospective three-arm study. *Liver Int.* 2022;42:775-86, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.15191>.
 103. Morales-Arraez D, Hernández-Guerra M. Electronic Alerts as a Simple Method for Amplifying the Yield of Hepatitis C Virus Infection Screening and Diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:9-12, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000487>.
 104. 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. *J Viral Hepat.* 2021;28:1200-5, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13524>.
 105. Riveiro-Barciela M, Gubern P, Roade L, Abrisqueta P, Carreras MJ, Farriols A, et al. An electronic alert system increases screening for hepatitis B and C and improves management of patients with haematological disorders. *Sci Rep.* 2020;10:3038, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-59476-4>.
 106. Yeboah-Korang A, Beig MI, Khan MQ, Goldstein JL, Macapinlac DM, Maurer D, et al. 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;6:82-9, <http://dx.doi.org/10.2478/jtim-2018-0012>.
 107. de la Torre A, Ahmad M, Ayoub F, Korogodsky M, Richardson N, Green L, et al. Electronic health record year and country of birth testing and patient navigation to increase diagnosis of chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2019;26:911-8, <http://dx.doi.org/10.1111/jvh.13098>.
 108. Konerman MA, Thomson M, Gray K, Moore M, Choxi H, Seif E, et al. Impact of an electronic health record alert in primary care on increasing hepatitis c screening and curative treatment for baby boomers. *Hepatology.* 2017;66:1805-13, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.29362>.
 109. Andaluz García I, Arcos Rueda MDM, Montero Vega MD, Castillo Grau P, Martín Carbonero L, García-Samaniego Rey J, et al. Patients with hepatitis C lost to follow-up: ethical-legal aspects and search results. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112:532-7, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2020.7077/2020>.
 110. Beekmans N, Klemt-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, <http://dx.doi.org/10.1186/s41124-018-0032-9>.
 111. Aleman S, Söderholm J, Büsch K, Kövamees 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;40:1832-40, <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14469>. PubMed PMID: 32294288.
 112. 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. *Prev Med Rep.* 2020;17:101036, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.101036>.
 113. 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:e0260608, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0260608>.
 114. Hsiang JC, Sinnaswami P, Lee MY, Zhang MM, Quek KE, Tan KH, et al. Point-of-care hepatitis C screening with direct access referral to improve linkage to care among halfway house residents: a pilot randomised study. *Singapore Med J.* 2022;63:86-92, <http://dx.doi.org/10.11622/smedj.2020116>.
 115. Holding Governments Accountable. World Hepatitis Alliance Civil Society Survey. Global Findings Report. 2017. [consultado 20 Jul 2022]. Disponible en: https://www.worldhepatitisalliance.org/wp-content/uploads/2017/10/holding_governments_accountable_civil_society_survey.report.pdf.
 116. Peck R, Wingrove C, Ninburg M. Civil society's critical role in the elimination of viral hepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:90-1, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30381-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30381-9).