

EVALUACIÓN DE IMPACTO DE ESTRATEGIA ACTIVA DE IDENTIFICACIÓN Y CONTACTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO SUBÓPTIMO Y SIN SEGUIMIENTO POR HEPATITIS C

ALUMNA:

Claudia Velázquez Pérez

TUTORES:

Tutor: Manuel Hernández-Guerra

Co-Tutor: Alberto Hernández Bustabad

Servicio de Aparato Digestivo. Departamento de Medicina Interna, Psiquiatría y Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC)

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	2
PALABRAS CLAVE	3
INTRODUCCIÓN	4
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	6
MATERIALES Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	25
¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE EL TFG?	26
BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

Introducción: Para lograr los objetivos de eliminación del virus de la hepatitis C propuestos por la OMS para 2030, es necesario rescatar los casos aun sin tratamiento. Sin embargo, se desconoce cuál es la mejor estrategia para su rescate. Este estudio evalúa la efectividad y eficiencia de dos estrategias diferentes. **Métodos:** Identificamos pacientes con anticuerpos VHC positivos y sin solicitud de ARN positivo o sin posterior resultado negativo, de los registros de laboratorio de 2005-2018. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a 1) llamadas telefónicas o 2) cartas postales, para programar una cita con el hepatólogo. **Resultados:** Se identificaron 1.167 pacientes como candidatos para su rescate. Tras las exclusiones se aleatorizaron 344 pacientes de los cuales en el momento del análisis intermedio estaban incluidos 270. De estos, el 84.5% (n=104) fueron contactados con éxito en la estrategia de carta y 50.3% (n=74) en la estrategia de llamada. En el análisis por intención de tratar, no hubo diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes que acudieron a consulta (26,5% vs 28,5%, $p = 0,785$). Sin embargo, en el análisis por protocolo, el porcentaje de pacientes que asistieron fue significativamente mayor en la estrategia de llamada telefónica (52,7% vs 33,7%, $p = 0,014$). En cuanto a la eficiencia, fueron necesarias 3,1 cartas por correo y 8 llamadas telefónicas por paciente rescatado, aunque descendió a 2,3 llamadas telefónicas si consideramos un solo intento de llamada. Globalmente, el 40,5% de los pacientes plenamente evaluados ($n = 74$) tenían una infección activa y el 30% con enfermedad hepática avanzada. **Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que la estrategia de llamada telefónica es más efectiva y eficiente que la estrategia de carta por correo si solo se planea un intento de llamada telefónica.

ABSTRACT

Background: In order to achieve hepatitis C virus (HCV) WHO 2030 elimination goals, retrieval of lost to follow-up cases are mandatory. However, there is a lack of evidence concerning which is the best strategy to link to care for previously diagnosed HCV patients. Our study evaluated the effectiveness and efficiency of two different strategies. **Methods:** We identified patients with positive HCV antibodies and without RNA request from laboratory records from 2005-2018. Included patients were randomized: 1) phone calls or 2) invitation mail letters, to schedule an appointment with the hepatologist. **Results:** 1,167 patients were potential candidates for retrieval during the studied period. After exclusions, 344 subjects were randomized and an intermediate analysis performed with 270 patients included. 84.5% (n=104) patients were successfully contacted in the mail letter strategy, and 50.3% (n=74) patients in the phone call strategy. In the intention to treat analysis, there were no significant differences between the percentage of patients who attended the appointment (26,5% vs 28,5%, $p = 0,785$). However, in per-protocol analysis, the percentage of patients who attended the appointment was significantly higher in the phone call strategy (52,7% vs 33,7%, $p = 0,014$). Regarding efficiency, 3.1 mail letters and 8 phone calls were necessary for linkage to care, but 2.3 phone calls considering only one call attempt. 40.5% of retrieved patients (n=74) had an active infection and 30% with advanced liver disease. **Conclusions:** Our results suggest that the phone call strategy is more effective and efficient than the mail letter strategy if only one phone call attempt is planned.

PALABRAS CLAVE hepatitis C, rescate, pérdida durante el seguimiento, atención

KEYWORDS hepatitis C, retrieval, lost-to-follow up, engage in care

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema importante de salud pública y es una de las principales causas de cirrosis y trasplante hepático (1). Desde su identificación en 1990 se han investigado y ensayado distintos tratamientos basados en interferón que bien por sus contraindicaciones o ineficacia, 50% en el mejor de los casos, dejaron sin curación a la mayoría de pacientes diagnosticados mediante anticuerpos y luego confirmados con la determinación del RNA.

Desde 2015 se dispone de revolucionarios antivirales que logran la curación en la práctica totalidad de los pacientes que lo toman y constituyen una piedra angular para eliminar esta infección. Aunque la mayoría de los pacientes en los que fracasó el tratamiento con interferón, bien por ineficacia o interrupción por efectos adversos, pero que continuaron con un seguimiento adecuado han sido tratados con éxito con los nuevos antivirales de acción directa (2), todavía hay un numeroso grupo de pacientes sin seguimiento dificultando la eliminación del VHC (3-5).

Para recuperar a estos pacientes sin seguimiento se han puesto en marcha distintas iniciativas para su rescate. Una de las medidas instauradas en nuestro centro ha sido la implementación de alertas electrónicas en los informes clínicos que informan a los médicos que solicitan la prueba diagnóstica de la necesidad de que los casos identificados como positivos sean derivados al especialista (4).

Por otra parte, y para que después de la detección de anticuerpos positivos contra el VHC, los pacientes y su médico conozcan inmediatamente si padecen la infección activa (RNA positivo) reduciendo así la probabilidad de pérdidas de seguimiento, se ha implementado el diagnóstico en “un solo paso” en los laboratorios. Esta medida consiste en determinar el RNA en el mismo suero en el que se ha detectado el anticuerpo frente al VHC, y ha demostrado reducir la tasa de diagnóstico subóptimo (prueba positiva para anticuerpos sin prueba de ARN) y, por lo tanto, aumenta las posibilidades de derivación de pacientes para su tratamiento (6,7).

Sin embargo, estas estrategias solo se han implementado ampliamente en los últimos años y son muchos los pacientes que permanecen con un diagnóstico subóptimo o infección activa sin tratamiento y con riesgo de progresión de la fibrosis hepática y desarrollo de complicaciones como se ha demostrado recientemente (8).

Para el rescate de estos pacientes de forma activa, un estudio reciente y pionero realizado en los Países Bajos (proyecto REACH) evaluó en pacientes con diagnóstico subóptimo o infección crónica activa confirmada por VHC que se perdieron durante el seguimiento, la tasa de rescatados tras contacto por correo seguido por contacto telefónico en caso de no respuesta. La tasa de respuesta fue del 43% y, en general, el 17% de los posibles candidatos a ser rescatados fueron finalmente reevaluados (9). En cambio, en otro estudio, el 29% de los pacientes fueron recuperados mediante el contacto telefónico directo con los médicos responsables de los pacientes con VHC (10). En nuestro país una iniciativa llevada a cabo en la Comunidad de Castilla y León por el Hospital Río Hortega de Valladolid mediante un contacto por correo postal con los médicos responsables en Atención Primaria de los pacientes con diagnóstico subóptimo, se consiguió rescatar a más del 80% de los 375 pacientes a rescatar (Sanchez-Antolín et al. 43º Congreso anual de la AEEH 2018, P105). Estos estudios exploratorios indican que la tasa de participación es heterogénea en población distinta, y que no hay estudios que evalúen cuál es la mejor estrategia de rescate de pacientes para un enfoque de microeliminación.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

- Muchos de los pacientes con diagnóstico subóptimo y con RNA positivo sin evaluación ni tratamiento permanecen sin seguimiento por falta de información.
- Contactar con los pacientes para informarles y ofrecerles cita de consulta puede facilitar su evaluación desde el punto de vista de la infección por VHC.
- El contacto telefónico directo con el paciente puede ser una mejor estrategia de rescate que el contacto por correo postal.
- Los resultados de nuestro estudio ayudarán a identificar qué pacientes se benefician más de cada estrategia de contacto y acercarnos a la micro eliminación del VHC.

OBJETIVOS

Principal:

- Evaluar la eficacia y efectividad de contacto a través de correo postal o llamada telefónica para asistir y curar pacientes infectados por VHC que no estén controlados por el especialista.

Secundarios:

- Informar a todos los pacientes del estadio de su enfermedad y de la necesidad de tratamiento.
- Caracterizar adecuadamente desde el punto de vista virológico y clínico a los pacientes.
- Características de los pacientes que acuden a consulta e identificación de factores predictores de forma global y para cada una de las estrategias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se ha diseñado un ensayo comunitario de intervención, con los siguientes pasos:

1- De una base de datos de un estudio previo del Servicio de Aparato Digestivo (8) se identificaron a los pacientes con serología VHC positiva sin solicitud de RNA y a los pacientes con RNA positivo sin seguimiento por especialista desde el 2005 hasta 2018.

2-Tras identificar a estos pacientes, se excluyeron los pacientes no aptos para ser incluidos en el ensayo clínico por:

- Fallecimiento desde la serología de VHC
- Menores de 18 años.
- Comorbilidad relevante
- Residencia fuera del área de influencia del Hospital Universitario de Canarias
- Carecer de dirección postal o teléfono registrado en sistema SAP
- Coinfección por VIH
- En evaluación durante los últimos 6 meses

3- Los candidatos al ensayo se aleatorizaron para ser contactados a través de las siguientes estrategias:

a) Se les hizo llegar por correo postal una carta de información comunicándose una “anormalidad de laboratorio” que precisa de confirmación para lo cual se les daba cita de consulta.

b) Llamada telefónica, hasta en 3 ocasiones, hasta contactar con la persona y dar cita para confirmar anormalidad de laboratorio que precisa de confirmación.

4- En consulta, el especialista completó la información del estudio tras entrevista con el paciente y realizó evaluación previa firma del consentimiento informado escrito por el paciente.

Variables

Se recogieron además de las variables recogidas en el estudio VHC_FIB (8), las siguientes variables:

- Estrategia correo o llamada
- Acude a la cita (si/no)
- Fecha serología VHC positiva
- Solicitud de RNA (si/no, fecha positivo)
- Seguimiento por especialista (si/no, fecha cita)
- Tratamiento (si/no, fecha)
- Fecha de envío de correo
- Fecha cita con el especialista
- Acude especialista (si/no)
- Acude especialista 2º cita (si/no)
- RNA tras cita con especialista (positivo/negativo)
- Elastografía hepática mediante Fibroscan (resultado en kPa)
- Fecha última analítica, GOT, GPT, GGT, plaquetas, colesterol

Recogida de datos

La información necesaria para la realización del estudio se recogió a partir de la historia clínica digital de los pacientes en SAP que cumplieran todos los criterios de inclusión.

Diseño y análisis estadístico

- Se realizó análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).
- Test de Chi- cuadrado para la comparación de variables cualitativas..
- T-Student o U-Mann Whitney si las variables no cumplen criterios de normalidad para el análisis de variables continuas.
- Análisis de tendencia en series temporales.
- Análisis de regresión uni y multivariado para identificar variables predictoras.
- Un valor de $p < 0.05$ se consideró significación estadística.

Análisis de efectividad y eficiencia

Para comparar ambas estrategias, evaluamos la efectividad como la tasa de pacientes vinculados con éxito a la atención (pacientes que acudieron a la cita con el especialista) y la eficiencia teniendo en cuenta el número de contactos necesarios para la cita.

A los pacientes que se presentaron en la cita, y después de que se firmó el consentimiento informado, se les propuso una prueba de ARN para confirmar la infección activa y el tratamiento del VHC si estaba indicado.

Cálculo del tamaño de la muestra

Se calculó un tamaño de muestra de 172 pacientes para cada estrategia teniendo en cuenta una cifra de participación del 28% con correo postal y esperando que aumente en un 15% mediante el contacto telefónico (potencia 80%, error alfa 5%) y asumiendo un 10% de pérdidas en cada intervención.

Debido a circunstancias extraordinarias que podían afectar los resultados del ensayo, el 15 de marzo de 2020, cinco días antes del bloqueo por la pandemia de coronavirus 2019 se realizó un análisis intermedio antes de que se completara el tamaño muestral previsto. Debido a que una estrategia logró una diferencia estadísticamente significativa sin que completar el tamaño muestral condujera a cambios, el estudio se detuvo (11).

Las variables continuas se presentaron como media (desviación estándar - DE) o mediana (rango intercuartílico - RIQ) según si la distribución era normal o no. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para comparar variables cualitativas. Las variables continuas se analizaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney según si la distribución de las variables era normal. Se realizaron análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP). Los pacientes contactados con éxito se incluyeron en el análisis de PP. Se calculó el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) para la evaluación de la eficiencia. Se realizó un análisis de regresión logística para investigar factores predictivos independientes de recuperación.

Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Usamos SPSS v 25.0. (IBM Corp. Lanzado en 2017. IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) para análisis estadístico.

Aspectos éticos

El investigador principal fue autorizado por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias, para obtener la evaluación favorable en cuanto a aspectos éticos, legales y metodológicos.

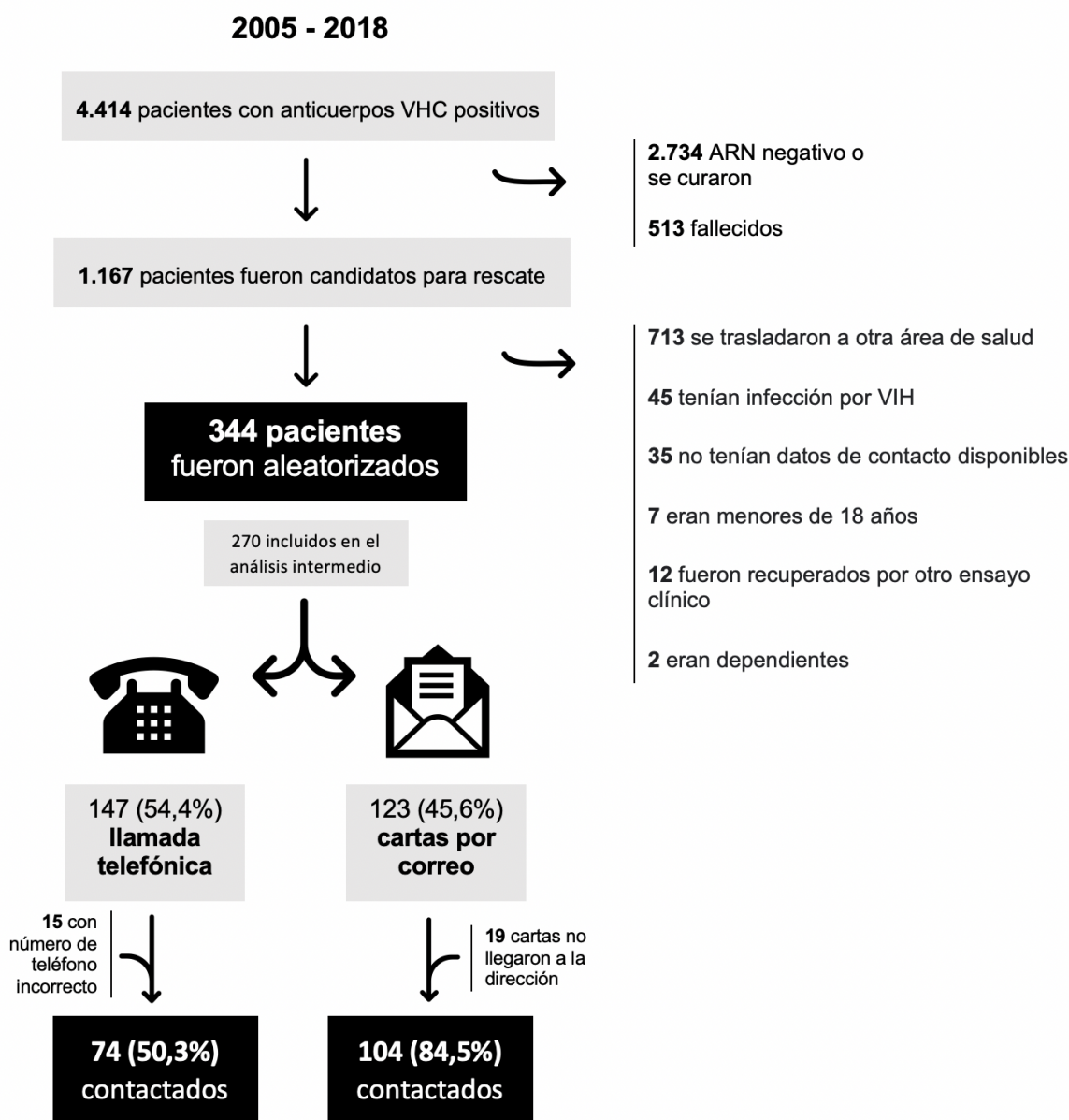
RESULTADOS

Selección de pacientes y características basales

De 2005 a 2018, 4.414 pacientes tenían anticuerpos contra el VHC positivos, de los cuales 2.734 (61,9%) tenían un ARN negativo o un ARN negativo después de un ARN positivo. De los pacientes restantes y después de excluir a 513 (11,6%) pacientes que fallecieron hasta la fecha del momento del análisis, 1.167 pacientes eran candidatos potenciales para el estudio. Finalmente, 822 (70,4%) pacientes fueron excluidos del estudio: 713 pacientes pertenecían a otra área de salud, 53 tenían coinfección por VIH, 35 pacientes no tenían datos completos de contacto disponibles, 7 eran menores de 18 años, 12 estaban vinculados a atención recientemente y pendiente de resultados de la prueba de ARN, y 2 pacientes eran dependientes con movilidad restringida y comorbilidad.

Finalmente, de los 345 pacientes que cumplían los criterios para ser incluidos en el estudio, 344 se asignaron al azar en dos grupos. En el momento del análisis intermedio, 270 sujetos (72,2% hombres, $51,1 \pm 12,9$ años) ya estaban incluidos en el estudio: 123 pacientes (45,6%) en el grupo de cartas por correo y 147 pacientes (54,4%) en el grupo de llamadas telefónicas (**Figura 1**). En 22 pacientes asignados a la estrategia de invitación por carta, inmediatamente antes de que se estableciera el bloqueo por la pandemia de coronavirus se planeaba enviarles la carta, pero dado que la cita estaba prevista para después del estado de alarma y consiguiente bloqueo, finalmente no se enviaron y quedaron excluidos del estudio.

Figura 1. Selección y aleatorización de pacientes



VHC: virus de la hepatitis C

No hubo diferencias entre los dos grupos en edad, sexo, comorbilidad, antecedentes de uso de drogas intravenosas o inhaladas, apoyo social, tiempo desde la primera serología positiva para VHC, años con resultado serológico positivo, niveles anormales de transaminasas en el momento de la solicitud de serología, especialista que solicita la prueba, infección por VHB o evaluación previa por parte de un especialista (**tabla 1**).

Tabla 1. Características de los pacientes aleatorizados según la estrategia.

	Contacto con carta postal n=123	Contacto por llamada telefónica n=147	p-valor
Sexo (masculino, n, %)	91 (74%)	104 (70.7%)	0.587
Edad (años, mediana, IQR)	52.4 (45.2-58.9)	52.0 (44.2-57.5)	0.955
Índice de Charlson (≥ 2 , n, %)	38 (31)	44 (30)	0.895
Escaso apoyo social (n, %)	14 (11.5)	16 (10.9)	0.758
Historia de consumo de drogas (n, %)	53 (43.4)	63 (42.9)	0.877
Tiempo desde la primera prueba anti-VHC positiva (años, mediana, IQR)	7 (3-11.2)	7 (6-9.7)	0.583
Especialista que solicitó la serología (atención primaria / especialidades hospitalarias / cárceles, n, %)	60 (49.2) /57(46.7) /5(4.1)	91 (61.9) /49 (33.3) /7 (4.8)	0.081
Transaminasas anormales (n, %)	48 (39.3)	60 (40.8)	0.741
Evaluación previa del especialista (n, %)	16 (13)	24 (16.3)	0.494
Solicitud previa de VHB (n, %)	121 (99.2)	145 (98.6)	1.000
Resultado positivo de VHB (n, %)	1 (0.8)	3 (2)	0.649

IQR: rango intercuartílico, VHC: virus de la hepatitis C, VHB: virus de la hepatitis B

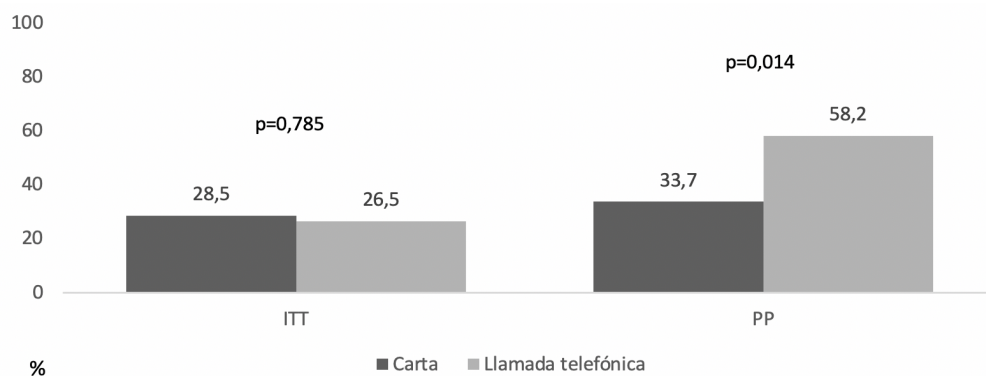
Los pacientes incluidos tenían una mediana de 7,0 años con una prueba serológica del VHC positiva, y el 15% de los pacientes fueron evaluados previamente por un especialista.

Efectividad de ambas estrategias

En la estrategia de llamada telefónica, 15 (10,2%) pacientes tenían un número de teléfono incorrecto registrado en la historia clínica y 58 pacientes no respondieron la llamada telefónica. Siete (4,8%) pacientes respondieron pero no quisieron participar. En la estrategia de cartas por correo, 19 (15,4%) cartas no llegaron a la dirección registrada y fueron devueltas. Finalmente, 74 pacientes (50,3%) en la estrategia de llamada telefónica y 104 pacientes (84,5%) en la estrategia de correo postal ($p < 0,001$), fueron contactados con éxito (tuvieron la oportunidad de una cita programada con el especialista).

En el análisis ITT (n = 270), no hubo diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes que acudieron a la cita con el especialista en la estrategia de llamada telefónica en comparación con la estrategia de carta por correo (26,5% vs 28,5%, p = 0,785). En cambio, en el análisis de PP (n = 178), el porcentaje de pacientes que acudieron a la cita con el especialista fue significativamente mayor en la estrategia de llamada telefónica (52,7% vs 33,7%, p = 0,014) (**Figura 2**).

Figura 2. Eficacia de las estrategias de rescate a través de cartas por correo y llamadas telefónicas.



ITT: intención de tratar, PP: por protocolo

En el análisis ITT, los pacientes que no acudieron a la cita con el especialista en comparación con los pacientes que acudieron a la cita tenían un mayor porcentaje de pacientes con antecedentes de fármaco inyectado o inhalado (45,1% vs 37,8%, p = 0,022) , y no evaluado previamente por un especialista (88,3% vs 77%, p = 0,033). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el análisis de PP (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características de los pacientes que acudieron a la consulta con el especialista en comparación con los pacientes que no acudieron a la consulta en el análisis ITT y PP.

Análisis por ITT. n=270			
	Pacientes que acudieron a la cita. n=74	Pacientes que no acudieron a la cita. n=196	p-valor
Sexo (masculino, n, %)	51 (68.9)	144 (73.5)	0.451
Edad (años, mediana, IQR)	52.4 (45.1-57.3)	52.4 (44.3-58.5)	0.955
Índice de Charlson (≥ 2, n, %)	19 (25.7)	63 (32.1)	0.374
Escaso apoyo social (n, %)	8 (10.8)	22 (11.3)	0.525
Historia de consumo de drogas (n, %)	28 (37.8)	88 (45.1)	0.022
Tiempo desde la primera prueba anti-VHC positiva (años, mediana, IQR)	7 (4-9)	7 (5.2-10)	0.583
Especialista que solicitó la serología (atención primaria / especialidades hospitalarias / cárceles, n, %)	49 (66.2) / 24 (32.4) / 1 (1.4)	102 (52.3) / 82 (42.1) / 11 (5.6)	0.070
Transaminasas anormales (n, %)	24 (32.4)	84 (43.1)	0.186
Con evaluación previa de un especialista (n, %)	17 (23)	23 (11.7)	0.033
Solicitud previa de VHB (n, %)	74 (100)	192 (98.5)	0.564

Análisis PP n=178

	Pacientes que acudieron a la cita. n=74	Pacientes que no acudieron a la cita n=104	p-valor
Sexo (masculino, n, %)	51 (68.9)	72 (69.2)	1.000
Edad (años, mediana, IQR)	52.4 (45.1-57.3)	53.9 (46.5-60.2)	0.879
Índice de Charlson (≥ 2, n, %)	19 (25.7)	41 (39.2)	0.076
Escaso apoyo social (n, %)	8 (10.8)	8 (7.8)	0.756
Historia de consumo de drogas (n, %)	28 (37.8)	41 (39.8)	0.306
Tiempo desde la primera prueba anti-VHC positiva (años, mediana, IQR)	7 (4-9)	7 (3-10.2)	0.952
Especialista que solicitó la serología (atención primaria / especialidades hospitalarias / cárceles, n, %)	49 (66.2) / 24 (32.4) / 1 (1.4)	56 (54.4) / 42 (40.8) / 5 (4.9)	0.184
Transaminasas anormales (n, %)	24 (32.4)	41 (39.8)	0.604
Con evaluación previa de un especialista (n, %)	17 (23)	14 (13.5)	0.112
Solicitud previa de VHB (n, %)	74 (100)	102 (99)	1.000

ITT: intención de tratar, PP: por protocolo, IQR: rango intercuartílico, VHC: virus de la hepatitis C, PP: por protocolo

La ausencia de evaluación previa por parte de un especialista fue el único factor asociado a la asistencia a la cita en el análisis ITT y PP. No se asociaron factores considerando ambas estrategias por separado (**Tabla 3 y 4**).

Tabla 3. Predictores independientes para el rescate y según la estrategia (análisis ITT).

ITT n=270		
Rescate global		
	OR (95%CI)	p-valor
Género (masculino vs femenino)	1.1 (0.6-2.1)	0.726
Edad (≥ 50 años frente a <50 años)	1.5 (0.8-2.9)	0.241
Índice de Charlson (≥2 vs. <2)	0.5 (0.2-1.1)	0.081
Apoyo social deficiente (sí vs. No)	0.9 (0.3-2.5)	0.879
Historial de consumo de drogas (sí vs. no)	0.9 (0.6-1.7)	0.978
Tiempo desde el primer anti-VHC positivo (≥2 años frente a <2 años)	1.1 (0.5-2.5)	0.832
Especialista que solicita la serología (atención primaria y cárceles vs. especialidades hospitalarias)	1.7 (0.9-3.2)	0.105
Transaminasas anormales (sí frente a no)	0.6 (0.3-1)	0.066
Evaluación previa de un especialista (sí frente a no)	0.4 (0.2-0.8)	0.016

Rescate en la estrategia de cartas por correo
n = 123

	OR (95%CI)	p-valor
Género (masculino vs femenino)	1 (0.4-2.7)	0.978
Edad (≥ 50 años frente a <50 años)	1.1 (0.4-3.1)	0.819
Índice de Charlson (≥2 frente a <2)	0.4 (0.1-1.5)	0.202
Apoyo social deficiente (sí vs. No)	0.6 (0.1-2.7)	0.512
Historial de consumo de drogas (sí frente a no)	0.9 (0.4-2.2)	0.880
Tiempo desde el primer anti-VHC positivo (≥2 años frente a <2 años)	1.2 (0.4-4)	0.750
Especialista que solicita la serología (atención primaria y cárceles vs. especialidades hospitalarias)	2 (0.7-5.1)	0.167
Transaminasas anormales (sí frente a no)	0.7 (0.3-1.7)	0.403
Evaluación previa de un especialista (sí frente a no)	0.3 (0.1-1.2)	0.088

Rescate en la estrategia de llamada telefónica
n = 147

	OR (95%CI)	p-valor
Género (masculino vs femenino)	1.3 (0.5-3.3)	0.515
Edad (≥ 50 años frente a <50 años)	2.1 (0.8-5.3)	0.124
Índice de Charlson (≥2 frente a <2)	0.6 (0.2-1.7)	0.392
Apoyo social deficiente (sí vs. No)	0.7 (0.2-3.1)	0.685
Historial de consumo de drogas (sí frente a no)	0.8 (0.4-1.9)	0.701
Tiempo desde el primer anti-VHC positivo (≥2 años frente a <2 años)	1.3 (0.4-4.4)	0.708
Especialista que solicita la serología (atención primaria y cárceles vs. especialidades hospitalarias)	1.5 (0.6-3.7)	0.341
Transaminasas anormales (sí frente a no)	0.5 (0.2-1.3)	0.178
Evaluación previa de un especialista (sí frente a no)	0.4 (0.1-1.1)	0.067

ITT: intención de tratar, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, VHC: virus de la hepatitis C

Tabla 4. Predictores independientes para la recuperación y según la estrategia (análisis PP).

PP n=178		
Rescate		
	OR (95%CI)	p-valor
Género (masculino vs femenino)	1 (0.5-2.1)	0.895
Edad (≥ 50 años frente a <50 años)	1 (0.5-2.2)	0.965
Índice de Charlson (≥2 frente a <2)	0.5 (0.2-1.2)	0.132
Apoyo social deficiente (sí frente a no)	0.8 (0.3-2.7)	0.789
Historial de consumo de drogas (sí frente a no)	0.8 (0.4-1.6)	0.639
Tiempo desde el primer anti-VHC positivo (≥2 años frente a <2 años)	1.3 (0.5-3.2)	0.522
Especialista que solicita la serología (atención primaria y cárceles vs. Especialidades hospitalarias)	1.6 (0.8-3.2)	0.168
Transaminasas anormales (sí frente a no)	0.8 (0.4-1.5)	0.428
Evaluación previa de un especialista (sí frente a no)	0.4 (0.2-1)	0.054

Rescate en la estrategia de cartas por correo n = 104		
	OR (95%CI)	p-valor
Género (masculino vs femenino)	1 (0.4-2.7)	0.978
Edad (≥ 50 años frente a <50 años)	1.1 (0.4-2.6)	0.819
Índice de Charlson (≥2 frente a <2)	0.4 (0.1-1.5)	0.202
Apoyo social deficiente (sí frente a no)	0.6 (0.1-2.7)	0.512
Historial de consumo de drogas (sí frente a no)	0.9 (0.4-2.2)	0.880
Tiempo desde el primer anti-VHC positivo (≥2 años frente a <2 años)	1.2 (0.4-4)	0.750
Especialista que solicita la serología (atención primaria y cárceles vs. especialidades hospitalarias)	1.2 (0.7-5.1)	0.167
Transaminasas anormales (sí frente a no)	0.7 (0.3-1.7)	0.403
Evaluación previa de un especialista (sí frente a no)	0.3 (0.1-1.2)	0.088

**Rescate en la estrategia de llamada telefónica
n = 74**

	OR (95%CI)	p-valor
Género (masculino vs femenino)	1.1 (0.3-3.5)	0.879
Edad (≥ 50 años frente a <50 años)	1.2 (0.3-4.4)	0.744
Índice de Charlson (≥2 frente a <2)	0.6 (0.2-2.1)	0.429
Apoyo social deficiente (sí frente a no)	-	0.999
Historial de consumo de drogas (sí frente a no)	0.7 (0.2-2.5)	0.611
Tiempo desde el primer anti-VHC positivo (≥2 años frente a <2 años)	3.2 (0.7-14)	0.130
Especialista que solicita la serología (atención primaria y cárceles vs. especialidades hospitalarias)	2 (0.3-3.1)	0.991
Transaminasas anormales (sí frente a no)	0.9 (0.3-2.7)	0.882
Evaluación previa de un especialista (sí frente a no)	0.6 (0.2-2.4)	0.523

PP: por protocolo, OR: razón de posibilidades, IC: intervalo de confianza, VHC: virus de la hepatitis C

Entre los pacientes que se presentaron a la cita, no hubo diferencia significativa en el tiempo de espera para la cita con el especialista en la estrategia de llamada telefónica en comparación con la estrategia de carta por correo (mediana de 7 días, IQR 7-11 frente a 10 días, IQR 10-11, $p = 0,409$).

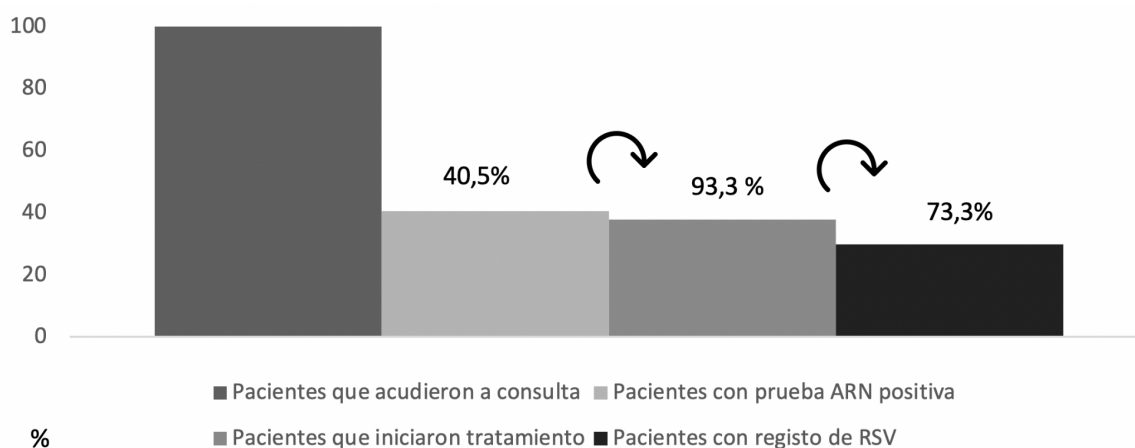
Eficiencia de ambas estrategias

En el análisis ITT, fueron necesarias 3,1 cartas por correo y 8 llamadas telefónicas para vincular la atención con el hepatólogo (RR 2,53; IC del 95%: 1,57-4,07; $p < 0,001$) y 2,3 llamadas telefónicas considerando solo un intento de llamada (RR 0,61; IC del 95% 0,43-0,87, $p = 0,008$). Centrándose en los pacientes contactados con éxito (análisis de PP), fueron necesarias 2,4 cartas por correo y 2,9 llamadas telefónicas para concertar una cita con un especialista (RR 1,25, IC del 95%: 0,87 a 1,79, $p = 0,230$).

Características de los pacientes rescatados

Fueron un total de 74 pacientes los que acudieron a la consulta con el especialista, de los cuales 30 (40,5%) pacientes tuvieron una prueba de ARN positiva. Entre los pacientes con infección activa, 21 (70%) tenían un estadio de fibrosis F0-F2, 2 (6,7%) tenían F3 y 7 (23,3%) tenían F4 estimado por elastografía. Finalmente, 28 pacientes (93,3%) iniciaron terapia contra el VHC y se evaluó y documentó la RVS en 22 (73,3%) pacientes (**Figura 3**).

Figura 3. Cascada de atención de los pacientes recuperados.



RVS: respuesta virológica sostenida

DISCUSIÓN

En este ensayo clínico aleatorizado, investigamos la viabilidad, efectividad y eficiencia de dos estrategias diferentes para la recuperación de pacientes con VHC perdidos durante el seguimiento. En nuestro entorno, la estrategia de contacto a través de llamada telefónica es más efectiva, mientras que la estrategia de carta por correo parece ser más eficiente cuando se considera realizar hasta tres intentos de llamada.

Los pacientes con diagnóstico subóptimo, es decir, con un anticuerpo VHC positivo sin solicitud de ARN y aquellos con infección activa sin seguimiento, se consideran un grupo prioritario de pacientes que requieren ser vinculados a atención sanitaria y dentro de planes de microeliminación (12). Esto es así, principalmente porque estos pacientes tienen una alta probabilidad de infección activa, tienen riesgo de progresión de la fibrosis hepática (8) y de presentación clínica o debut tardío (13). Es importante enfatizar que en nuestra cohorte de 13 años, casi una cuarta parte de los pacientes con serología positiva por VHC permanecen sin evaluación completa o tratamiento con una mediana de 7 años con anticuerpos positivos contra el VHC.

Se podría pensar que estos pacientes se pierden durante el seguimiento porque probablemente tienen contraindicaciones para el tratamiento. Sin embargo, nuestros resultados indican que este grupo de pacientes se caracteriza por ser varones jóvenes, sin comorbilidad, con antecedentes de consumo de drogas y a pesar de tener transaminasas anormales, sin evaluación previa por parte de un especialista. Con este perfil de pacientes en mente, la necesidad de implementar planes de rescate es fundamental.

El primer intento de implementación de un plan para rescatar a los pacientes “perdidos” durante el seguimiento mediante la utilización de registros de laboratorio, se realizó en los Países Bajos, donde se invitó a los pacientes a participar por correo postal (14). Las cartas por correo tuvieron éxito en casi una tercera parte de los pacientes a rescatar. Se han considerado varios obstáculos como que las cartas por correo no respetan plenamente la privacidad del paciente, que el carácter impersonal de las cartas hace muy difícil detectar el tono del remitente lo que puede influir en la tasa de éxito, que no tienen en cuenta las preferencias de los pacientes por una fecha, o lo que es más importante, precisan de datos de la residencia correcta del paciente y que además sigan estando bajo la cobertura sanitaria del centro que ofrece el plan de rescate. Por estas razones se han evaluado otras estrategias, como el

contacto telefónico directo con el paciente argumentando que es un enfoque más atractivo y factible para establecer contacto con los pacientes. En un estudio publicado recientemente, la tasa de pacientes recuperados mediante llamadas telefónicas fue del 63% (15), aunque implementando simultáneamente varias estrategias como recordatorios automáticos en las historias clínicas electrónicas (4). Hasta donde sabemos, este es el primer ensayo aleatorizado que evalúa dos enfoques diferentes dentro de una estrategia de recuperación para vincular a pacientes con un diagnóstico subóptimo de VHC.

En nuestro estudio, la estrategia por correo consiguió un 24% más de contactos que por llamadas telefónicas. Sin embargo, la tasa relativamente alta de cartas devueltas sumada a la cifra del 64% de pacientes que fueron excluidos del estudio debido a que la residencia cambió o no había datos de contacto disponibles desde el registro de la fecha de la prueba de diagnóstico del VHC, hace que este enfoque sea insatisfactorio desde la perspectiva de un plan de rescate. Al evaluar la tasa de contactos en la estrategia de llamadas telefónicas, la mitad de los pacientes fueron contactados con éxito y programados para una cita. Nuestros resultados son similares a los del estudio REACH de los Países Bajos.

Ambas estrategias en términos de contacto con casos potenciales, son insuficientes e imperfectas si el rescate del mayor número de pacientes es el objetivo principal. En este sentido, las alertas electrónicas automáticas dirigidas al médico de atención primaria para su derivación podrían ser una forma mejor de contactar con este grupo de pacientes de difícil acceso (16). Además, los departamentos de microbiología y del área administrativa, especialmente aquellos que prestan servicios en áreas de salud cercanas, deberían poder cruzar datos sobre el estado de la infección por el VHC e intercambiar datos personales actualizados que proporcionen mayores posibilidades de contactar con los pacientes.

La estrategia de llamada telefónica casi duplicó el porcentaje de pacientes que asistieron a la cita después de que se estableció con éxito el contacto (análisis PP 52,7% frente a 33,7%). Por lo tanto, las llamadas telefónicas fueron más efectivas que las cartas por correo cuando se estableció el contacto. Sin embargo, en el análisis ITT entre los pacientes aleatorizados no hubo diferencias (26.5% vs 28.5%).

En cuanto a eficiencia, nuestros hallazgos apoyan que la estrategia de cartas por correo es más eficiente que la estrategia de llamada telefónica con una proporción de 2.6 intentos de contacto, excepto cuando se tiene en cuenta una sola llamada. Sin embargo, en nuestro estudio y para mejorar las posibilidades de contacto se planificaron hasta tres intentos diferentes en diferentes momentos. El uso de contestadores automáticos podría aumentar la eficiencia pero por razones de confidencialidad no se permitieron.

Los pacientes en la estrategia de llamada telefónica tenían una cita programada con carácter flexible de acuerdo con las preferencias del paciente, lo que puede ser una ventaja intrínseca de la estrategia telefónica y por esta razón una estrategia mejor aceptada por los pacientes aumentando la adherencia a la cita. Sin embargo, entre los pacientes que eventualmente asistieron a la cita, no hubo diferencia en el tiempo para ser programado entre la estrategia del teléfono y la carta por correo, lo que sugiere que esta ventaja potencial no mejoró el cumplimiento. Además, una diferencia de tres días puede no ser lo suficientemente relevante para alterar los resultados.

Con ambas estrategias, los pacientes pueden percibir que existe una violación de la confidencialidad médica. Sin embargo, podría ignorarse desde el punto de vista de la salud pública (21), dadas las ventajas que ofrece la cura del VHC al evitar la progresión de la enfermedad (22) y la rentabilidad del tratamiento cuando se pone en práctica de forma precoz (23). Además, los gobernantes, juristas y responsables de Salud Pública de nuestro país han tenido claro este punto ético, y fomentan favorablemente este enfoque de recuperación tal y como recoge el segundo Plan Nacional que está centrado en el cribado y diagnóstico de los pacientes con VHC (24). En cualquier caso, ambas estrategias parecen beneficiosas, ya que casi la mitad de los pacientes rescatados tenían una infección activa, de los cuales el 30% tenía al menos fibrosis avanzada y finalmente más del 90% de los pacientes recibieron tratamiento.

El único factor asociado con un rescate exitoso fue la falta de evaluación previa por parte de un especialista. Es tentador especular que la consulta previa y probablemente el intento fallido de tratamiento con interferón, y sus importantes efectos adversos aún pueden estar en la mente de los pacientes que evitan de forma activa cualquier tipo de contacto con la atención sanitaria respecto a su infección por miedo a nuevos intentos de tratamiento y sus efectos adversos. En este sentido, la información de los medios de comunicación sobre los antivirales de acción directa es relevante por cuanto son fármacos que curan la práctica

totalidad de los casos en cortos periodos de tiempo y sin efectos adversos, y podría contribuir a que los pacientes volvieran a las consultas con el especialista. Por otro lado, ni el sexo, la edad, la comorbilidad, las pruebas hepáticas anormales, el tiempo desde la primera prueba VHC positiva o el especialista que solicitó la prueba, ni los antecedentes de uso de drogas intravenosas o el apoyo social deficiente influyeron en la eficacia de ambas estrategias evaluadas. Esto contrasta con la evidencia, ya que las personas con antecedentes de uso de drogas intravenosas es sabido que es una población difícil de vincular a consulta y tratamiento, como lo han demostrado estudios previos (12).

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, menos del 30% de los pacientes candidatos a la recuperación fueron elegibles para el estudio y es posible que nuestros resultados no se puedan aplicar a entornos de la vida real. En segundo lugar, más del 90% de los pacientes con infección activa que acudieron a la cita iniciaron el tratamiento. Esta tasa superó las expectativas y nuestro circuito de consulta y atención de forma rápida puede haber influido, por lo que los planes de recuperación podrían tener que incluir circuitos de atención simplificados. Finalmente, decidimos detener el ensayo clínico después de lograr diferencias estadísticamente significativas en el análisis de PP tras el análisis intermedio que no cambiarían por completar el tamaño muestral. Además, la actual pandemia de coronavirus podría haber influido en los resultados porque todas las guías científicas recomendaban la reducción o suspensión de las citas presenciales no urgentes y el aumento esperado de la carga de atención (25).

CONCLUSIONES

Las estrategias de llamadas telefónicas y cartas por correo son factibles para el rescate de pacientes con VHC que se encuentran sin seguimiento. La estrategia de llamada telefónica demostró ser más efectiva una vez que se estableció contacto con los pacientes, mientras que la estrategia de carta por correo demostró ser más eficiente, excepto cuando se considera solo un intento de llamada telefónica. Este estudio pragmático puede orientar a otras instituciones sobre cómo implementar una estrategia de forma sistemática para rescatar a pacientes infectados por el VHC y así poder contribuir a lograr la micro-eliminación del VHC.

¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE EL TFG?

- Metodología en la realización y organización de un trabajo de investigación.
- Búsqueda activa de artículos, revisiones y guías médicas empleando diferentes fuentes de información digitales (Ej: PubMed, Cochrane, AEEH...).
- Aprendizaje y manejo de programas de documentación clínica.
- Empleo de programas estadísticos para la obtención de resultados y realización de gráficos a partir de los datos obtenidos.
- La importancia del rescate de pacientes con diagnóstico subóptimo de hepatitis C y sin seguimiento y la utilización de diferentes estrategias para conseguir que acudan a consulta y reciban tratamiento y seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lazarus J V., Roel E, Elsharkawy AM. Hepatitis c virus epidemiology and the impact of interferon-free hepatitis c virus therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;
2. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol.* 2020;
3. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. *Glob Hepat Program Dep HIV/AIDS.* 2016;
4. Morales-Arreaez D, Alonso-Larruga A, Diaz-Flores F, García Dopico JA, de Vera A, Quintero E, et al. Predictive factors for not undergoing RNA testing in patients found to have hepatitis C serology and impact of an automatic alert. *J Viral Hepat.* 2019;
5. Reyes-Urueña J, Celly A, Moreno S, Majó X, Colom J, Casabona J. Hepatitis C virus: testing rate and attrition at linkage to specialized care, Catalonia, Spain 2011-2016. *J Viral Hepat* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2020 Dec 6]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098176/>
6. Herrero JI, Ampuero J, Fernández C. Reflex testing. A key tool for the elimination of hepatitis C [Internet]. Vol. 112, *Revista Española de Enfermedades Digestivas.* ARAN Ediciones S.A.; 2020 [cited 2020 Dec 6]. p. 513–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611193/>
7. 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* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Dec 6];58(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31694971/>
8. Morales-Arreaez D, Nieto Bujalance Y, Diaz-Flores F, De Vera A, Jiménez A, Garcia Dopico JA, et al. Risk of liver fibrosis progression in patients with suboptimal diagnosis of hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Dec 6];32(4):528–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31490420/>

9. Kracht PAM, Arends JE, van Erpecum KJ, Thijsen SFT, Vlamincx BJM, Weersink AJL, et al. REtrieval And cure of Chronic Hepatitis C (REACH): Results of micro-elimination in the Utrecht province. *Liver Int* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Dec 6];39(3):455–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204289/>
10. Heil J, Soufidi K, Stals F, Frantzen H, Robroek-Schaecken A, Bakker CM, et al. Retrieval and re-evaluation of previously diagnosed chronic hepatitis C infections lost to medical follow-up in the Netherlands. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Dec 6];32(7):851–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31688310/>
11. Chow SC, Chang M, Pong A. Statistical consideration of adaptive methods in clinical development [Internet]. Vol. 15, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. *J Biopharm Stat*; 2005 [cited 2021 Jan 25]. p. 575–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16022164/>
12. van Dijk M, Drenth JPH, Arends JE, Brakenhoff SM, Isfordink CJ, de Knecht R, et al. Loss to follow-up in the hepatitis C care cascade: A substantial problem but opportunity for micro-elimination [Internet]. *Journal of Viral Hepatitis*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964615/>
13. Mauss S, Pol S, Buti M, Duffell E, Gore C, Lazarus J V., et al. Late presentation of chronic viral hepatitis for medical care: A consensus definition [Internet]. Vol. 15, *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2017 [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28464883/>
14. Isfordink CJ, Brakenhoff SM, Van Dijk M, Van Der Valk M, De Knecht RJ, Arends JE, et al. Hepatitis C elimination in the Netherlands (CELINE): Study protocol for nationwide retrieval of lost to follow-up patients with chronic hepatitis C. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2020 Apr 12 [cited 2020 Dec 6];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377367/>
15. Yen HH, [MHG1] Su PY, Liu IL in., Zeng YH, Huang SP, Hsu YC, et al. Retrieval of lost patients in the system for hepatitis C microelimination: a single-center retrospective study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Jun 10];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964873/>

16. Morales-Arreaez 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* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Dec 6];115(1):9–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31833860/>
17. Zhang M, O’Keefe D, Craig J, Samley K, Bunreth V, Jolivet P, et al. Decentralised hepatitis C testing and treatment in rural Cambodia: evaluation of a simplified service model integrated in an existing public health system. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Jun 10];6(5):371–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743883/>
18. Oru E, Trickey A, Shirali R, Kanters S, Easterbrook P. Decentralisation, integration, and task-shifting in hepatitis C virus infection testing and treatment: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Jun 10];9(4):e431–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33639097/>
19. Del Pino Bellido P, Guerra Veloz MF, Cordero Ruíz P, Bellido Muñoz F, Vega Rodríguez F, Caunedo Álvarez Á, et al. CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS LOST IN THE SYSTEM: PREDICTIVE FACTORS OF NON-REFERRAL OR LOSS OF FOLLOW UP TO HEPATOLOGY UNITS. *Rev Española Enfermedades Dig* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 10]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33393328/>
20. Gurol-Urganci I, de Jongh T, Vodopivec-Jamsek V, Atun R, Car J. Mobile phone messaging reminders for attendance at healthcare appointments [Internet]. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013 [cited 2020 Dec 6]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24310741/>
21. van Dijk M, van Agt F, Drenth J. Legal and Ethical Challenges in Developing a Dutch Nationwide Hepatitis C Retrieval Project (CELINE). *Int J Heal Policy Manag* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 6];0. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32610715/>
22. Ioannou GN, Feld JJ. What Are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection? *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Dec 6];156(2):446-460.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367836/>

23. Davis KL, Mitra D, Medjedovic J, Beam C, Rustgi V. Direct Economic Burden of Chronic Hepatitis C Virus in a United States Managed Care Population. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011 [cited 2020 Dec 6];45(2):e17–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20628308/>
24. Molero García JM, Linares Rufo M, Pérez Escanilla F, representando al Grupo técnico de cribado de la infección por el VHC del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. *Guía de cribado de la infección por el virus de la hepatitis C en España, 2020. Aten Primaria.* 2021;53(3):101964.
25. 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* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Dec 6]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777322/>