



**SOLICITUD DE PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN VIII CONVOCATORIA
GEHEP**

1. Datos del proyecto:

Título del proyecto: Implementación de protocolo unificado basado en elevación de transaminasas y FIB-4 como factores de riesgo para la búsqueda proactiva de pacientes virémicos infectados por virus hepatotropos

Investigador principal: Juan Carlos Galán Montemayor

Entidad Solicitante: Fundación para la Investigación Biomédica de hospital Ramon y Cajal

Responsable de la entidad: Dra. Laura Barreales Tolosa

Dirección: Servicio de Microbiología Hospital Ramón y Cajal.

Ciudad: MADRID

E-mail y Tfno: juancarlos.galan@salud.madrid.org. // 91-3368787

2. Resumen del proyecto:

La búsqueda proactiva de pacientes virémicos infectados por virus hepáticos usando la elevación de transaminasas hepáticas, ALT (como el biomarcador más específico de lesión hepática), más el valor de FIB-4 (como el biomarcador predictivo de fibrosis hepática) es una estrategia optimizada que ha resultado ser exitosa en diferentes entornos hospitalarios. Sin embargo, muchos pacientes con hipertransaminasemia no son evaluados para la presencia de virus hepáticos.

Objetivos: **O. principal** 1) Implementar el primer estudio inter-autonómico usando un protocolo unificado ($ALT \geq 40$ UI/L + $FIB-4 > 1,45$) para conocer el impacto real de esta estrategia y **O. secundario** 1) Poder inferir las oportunidades perdidas totales y reales de pacientes con ALT elevadas que no fueron evaluados en los años previos y son ahora detectados 2) realizar una encuesta nacional para comprender las dificultades para la implementación local de la medida.

Metodología:

Los sueros recibidos, por cualquier causa, en laboratorios de Análisis Clínicos o Bioquímica Clínica, de pacientes ≥ 35 años hasta 84 años que presenten un valor de $ALT \geq 40$ UI/L y que cumplan con un valor de $FIB-4 > 1,45$ que no hubieran sido estudiado en los 2 años previos, procedentes de los servicios de Urgencias hospitalarias y Atención Primaria serán incluidas en el diagnóstico integral de hepatitis virales VHC-VHB/VHD. Los resultados obtenidos se compararán con el

procedimiento standard de peticiones directas de serología de procedentes de esas mismas áreas. Los pacientes identificados se comunicarán tanto al médico peticionario como a los responsables del manejo clínico del paciente según sus circuitos habituales de alertas o cualquier otra modalidad exitosa en los centros participantes. Se incluirá como indicadores de calidad, el tiempo hasta primera cita médica, nº de paciente no tratados, nº de pacientes perdidos.

Paralelamente se realizará una encuesta voluntaria lo mas amplia posible entre las diferentes comunidades autónomas para ver el grado de implementación de esta estrategia.

3. Memoria del proyecto:

Justificación, antecedentes y estado actual del tema (máximo tres páginas):

En 2025 se han cumplido 10 años de la implementación del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C (PEAHC) en España (1), alineado con los objetivos de la OMS para la eliminación de la hepatitis C del 2016 (2). El PEAHC español es referenciado a nivel mundial como uno de los 12 modelos nacionales exitosos para alcanzar los objetivos 2030 de la OMS (3). En estos 10 años >172.000 personas que vivían con VHC recibieron tratamiento antiviral. La estrategia del plan fue dirigirse a subpoblaciones específicas o poblaciones con factores de riesgo (estrategia de microeliminación). Y aunque rotundos éxitos se han descrito tanto en personas que viven con VIH, personas privadas de libertad, inyectores de drogas o hombres que tienen sexo con hombres, cierta estabilización se observa desde 2020-21 (4-5). Varios modelos predictivos permiten inferir que la fracción aun no diagnosticada de pacientes virémicos oscila entre 13.000, asumiendo una prevalencia de 0,15% (6) o 71.000, asumiendo una prevalencia de 0,25% (7), sugiriendo que para alcanzar los objetivos 2030 aún quedan desafíos pendientes. En los últimos años, nuevas acciones se han impulsado para reducir la fracción no diagnosticada de individuos VHC-virémicos. Entre ellos, y siguiendo las recomendaciones sobre el cribado de VHC en España (8), se implementaron las búsquedas activas de personas no vinculadas al seguimiento y tratamiento (estrategias Re-Link y Pro-Link), así como la conveniencia de descartar infección por el VHC en todas las personas con pruebas de función hepática alterada. Estas acciones estratégicas culminan con la propuesta impulsada en la Comunidad de Galicia para el cribado etario oportunista que sería la primera y única estrategia de macroeliminación en España (9). Esta estrategia está ofreciendo datos muy interesantes sobre la incidencia real de hepatitis C en nuestro territorio. Actualmente, las estrategias más prometedoras para la identificación de la fracción no diagnosticada es la utilización de complejos modelos de predicción de riesgos basado *machine-learning* tales como XGBoots (10) o KNN (11), o bien la realización de un test serológico de anticuerpos frente a VHC en las personas con valores de alanin-amino-transferasa (ALT) superiores al umbral de normalidad de función hepática, al ser el biomarcador más sensible y específico de lesión hepática. La guía para el cribado de VHC del Ministerio de Sanidad ya refleja que debe descartarse la infección por VHC en todas las personas con prueba de función hepática alterada (12), si bien las propuestas actuales basadas en elevación de ALT sugieren la búsqueda proactiva e integral de las hepatitis virales, incluyendo VHB/VHD, pues VHB está aumentando desde 2020 y VHD está infradiagnosticada. El uso de ALT como biomarcador de riesgo de infección hepática viral se ha planteado desde hace tiempo (13,14). Si bien se cuestionó como estrategia coste-efectiva (15), recientemente se ha reconsiderado su implementación (16, 17). El primer estudio en España que exploraba el éxito de esta estrategia fue realizado en el hospital de Segovia (18), con un incremento de 4,6x en la detección de nuevos pacientes virémicos respecto al procedimiento standard. Otros trabajos avalan, con éxitos similares, esta estrategia (19-21).

Entre oct-24 a oct-25, gracias a una beca Gilead, quisimos ver si este éxito podía extrapolarse también en un hospital que recibió en 2024 el certificado de excelencia por la implementación del decálogo para la eliminación de VHC. Antes de iniciar el estudio, se evaluó que solo el 44,6% de los pacientes con hipertransaminasemia,

ALT ≥ 40 UI/L (30 UI/L para mujeres), habían sido estudiados para detectar infección hepática viral. Durante el periodo de un año >11.000 pacientes con ALT ≥ 40 UI/L han sido evaluados para detección de anticuerpos frente a VHC (22). Este es el mayor estudio realizado hasta la fecha, con un incremento de 4,0x en la identificación de nuevos pacientes virémicos. Este resultado revela que, la elevación ALT, es un biomarcador exitoso para la identificación de población infectada aun no identificada, en cualquier entorno clínico (hospitales pequeños o hospitales grandes en diferentes CCAA y con diferente nivel de implementación de medidas para la microeliminación de VHC). Esta estrategia contribuye al diagnóstico precoz, pues solo un 20% estaban en estadios F3-F4 y el éxito de esta estrategia hacía mas ineficiente la estrategia estándar.

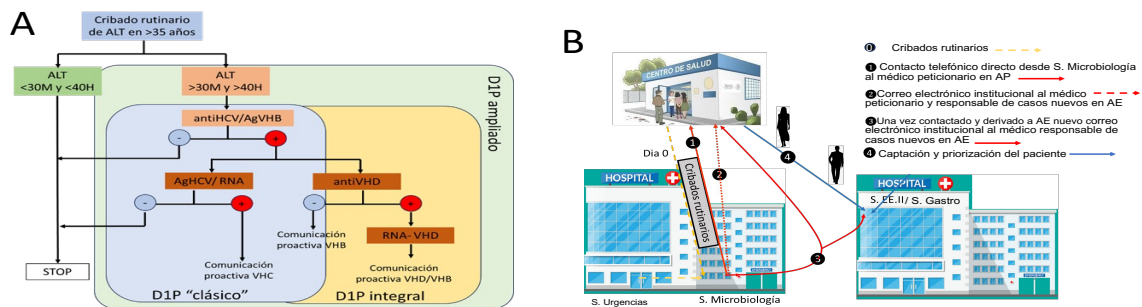


Figura 1 a) Protocolo implementado en RYC 2024-25 y b) Circuito de derivación
 A la hora de implementar esta estrategia surgen algunas cuestiones. 1) El incremento del coste. El porcentaje de personas con ALT alterada fue del 2,3-3,7% en modelos de Segovia y Madrid y supuso un incremento de 20-25% de las serologías procesadas. Si bien al comparar la estrategia standard con la estrategia de ALT elevada se requería analizar 500 vs 128 individuos respectivamente impactando en el coste/paciente virémico, siendo la estrategia standard 4 veces mas cara. 2) La falta de homogenización del protocolo. A) No existe un valor umbral consenso para inferir hipertransaminasemia. Clásicamente niveles de ALT <50 UI/L se consideraban valores normales, pero en 2017, la *American Collage of Gastroenterology* estableció como umbrales 33 UI/L y 25 UI/L para hombres y mujeres respectivamente (23). Un trabajo reciente más exhaustivo sugiere 42 UI/L para hombres y 30 UI/L para mujeres (24) y una reciente revisión sobre los diferentes estudios propone 38 UI/L o 28 UI/L serían las más precisas para inferir lesión hepática (25). En estudios españoles el valor ALT osciló entre 33-55 UI/L que dificulta la comparación de la estrategia entre centros. Durante un año hemos estimado la eficiencia de varios umbrales de ALT: 1) $\geq 50/40$ UI/L; 2) $\geq 40/30$ o 3) $\geq 33/19$ UI/L (hombre/mujer respectivamente) (tabla 1A)

A	ALT ≥ 50 IU/L	ALT ≥ 40 IU/L	ALT ≥ 33 IU/L	B	ALT ≥ 40 IU/L	+FIB4>1,45	+FIB4>2,67	FIB-4>3,25
ALT solicitadas	269.907	269.907	269.907	ALT solicitadas	269.907	269.907	269.907	269.907
Estudio desencadenado	7.453	11.098	44.839	Estudio desencadenado	4674 (4020)	24463 (1808)	1390	
Estudio no desencadenado				Estudio no desencadenado				
VHC-Ac (+)	205	257		VHC-Ac (+)	170	122	89	
VHC-Ag (+)	55 (0,73%)	77 (0,7%)	78 (0,18%)	VHC-Ag (+)	64 (1,59%)	49 (2,7%)	30 (2,15%)	
No detectados ¹ (Urg+AP)	38 (45,7%)	6(8,3%)	5 (6%)	No detectados ¹ (Urg+AP)	19 (22,9%)	34 (40,9%)	53 (63,8%)	
Observ	Δ 4,0%	Δ 3,8%	No mejora	Observ	Δ 8,8%	Δ 15%	Δ 11,9	
Coste medida	22657,8 € (412E/VHC+)	32972,8 € (428E/VHC+)	116.581,4 €+	Coste medida	13172 € (205€ /VHC+)	6652,8 € (135,7€ /VHC+)	54038 € (167,9€ /VHC+)	

Tabla 1 a) Estrategia para la detección de pacientes virémicos usando varios umbrales de ALT. b) Estrategia anidada de diferentes umbrales de FIB-4 en pacientes con ALT >40 UI/L

B) Por otra parte, algunos grupos han propuesto que, para optimizar aún más la eficiencia de la estrategia, en aquellos pacientes con ALT $\geq 40/30$ UI/L, se analice en un segundo paso el valor de FIB-4 (21), como un valor predictivo de fibrosis hepática. Si el valor de FIB-4 $> 2,67$, los pacientes eran evaluados para análisis serológico de hepatitis virales. Cuando se aplica este segundo criterio, la eficiencia aumenta entre 8,8-12,7x respecto al procedimiento standard y se reduce el coste en 3x respecto a la estrategia de ALT elevada o 10x respecto al procedimiento standard para detectar un paciente virémico. Sin embargo, tampoco existe un criterio claramente definido para FIB-4. Están bien establecidos los umbrales extremos para lesión crónica de hepática por VHC-VHB: FIB-4 $< 1,45$ (S=81.1%, E=62.3%) para excluir fibrosis severa mientras que FIB-4 $> 3,25$ (S=41.4%, E=92,6%) para el mismo fin (26). En nuestro estudio previo aplicando ese criterio FIB-4 $> 2,67$ el 40% de los pacientes quedaría sin identificar (tabla 1B). Un estudio multicéntrico europeo sugiere usar como valor umbral un FIB-4 $\geq 2,0$ (S=70% y E=77%) (27) y así ha realizado un grupo español en Salamanca (28). Los valores de sensibilidad y especificidad de esta estrategia podrían equilibrar entre eficiencia y precio, pero si queremos usar estos biomarcadores sensibles para identificar los pacientes con mas riesgo, deberíamos elegir las opciones con mejor sensibilidad que en este caso sería **FIB-4 $> 1,45$ anidado a ALT $\geq 40/30$ UI/L.**

Un aspecto relevante es la población diana que debería ser cribada. Todas las estrategias se basan en cribado etario con predominio, en España, entre 40-60 años. Recientes estudios sugieren que ampliar la franja etaria puede rendir mejores resultados. La nueva recomendación del USPSTF para alcanzar los objetivos de OMS, amplía las edades a todos los adultos de 18 a 79 años (29). Además, un estudio italiano que evalúa el cribado etario en > 75 años rindió un porcentaje del 3x superior a la media de la población a cribar (positividad del 2% vs 0,68%), siendo en el 90% vinculados a tratamiento (30). Por otra parte, los ensayos clínicos del tratamiento con antivirales de acción directa incluyeron adultos de poco más de 80 años, con buenos resultados, lo que aumenta la evidencia de los beneficios de la detección en adultos mayores. En nuestro estudio previo un tercio de los pacientes virémicos fueron detectados en personas > 70 años, de los que el $> 50\%$ recibió tratamiento, siendo pacientes con 84 años los que tenían mayor edad al iniciar el tratamiento. Por lo que aumentar la franja etaria estaría justificada para disminuir la población virémica no-detectada.

Todos los grupos participantes no solo tienen implementada la cascada del diagnóstico en un solo paso para VHC, también el algoritmo doble-réflex para VHB/VHD. El planteamiento propuesto es un **abordaje integral de hepatitis virales** VHB/VHD-VHC en un multicéntrico nacional (según figura 1a).

Finalmente, este esfuerzo no tendría sentido sin un buen circuito de derivación de los pacientes a atención especializada (figura 1b). Todos los grupos participantes en este proyecto tienen establecidos sistemas de alertas y de comunicación directa de resultados para minimizar el retraso en la atención y la pérdida de pacientes tanto con los servicios de Gastroenterología como de Enfermedades Infecciosas.

Bibliografía (máximo una página):

- 1.- Del Amo Valero J, et al. 10 años del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC): un proyecto de país para la eliminación de la hepatitis C como problema de Salud Pública Rev Esp Salud Publica. 2025 Oct 1;99:e202510056.
- 2.- WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016–21: Towards Ending Viral Hepatitis. World Health Organization; 2016.
- 3.- Polaris Observatory. Countries on Track to Eliminate HCV by 2030. CDA.Foundation; 2023
- 4.- Berenguer J, et al. Trends in HCV Infection Prevalence Among People with HIV in Spain Over Two Decades (2002-2023). Clin Infect Dis. 2025 Jul 24:ciaf407. doi: 10.1093/cid/ciaf407.
- 5.- European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2023. Stockholm: ECDC; 2025. Stockholm, April 202
- 6.- Thomadakis, C. et al. Prevalence of chronic HCV infection in EU/EEA countries in 2019 using multiparameter evidence synthesis. The Lancet Regional Health Eur 2023, 13;36:100792
- 7.- Ortega González E et al. X Congreso GEHEP 2025 A Coruña. España
- 8.- Guía de Cribado de infección por el VHC. División de Control del VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de Sanidad, 2022.
- 9.- Estratexia para a eliminación da hepatitis C como problema de saúde pública en Galicia. Consellería de sanidade dirección xeral de saúde pública, 2023
- 10.- Dagan, N. et al. Prospective evaluation of machine learning for public health screening: identifying unknown hepatitis C carriers. *NEJM AI*, 2024 1(2), A0a2300012.
- 11.- Harabor V, et al. Machine Learning Approaches for the Prediction of Hepatitis B and C Seropositivity. *Int J Environ Res Public Health*. 2023,29;20(3):2380
- 12.- Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis B y C. Vigilancia epidemiológica de la hepatitis C en España, 2023. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2025.
- 13.- Wang CS, et al. Using the prevalence of an elevated serum alanine aminotransferase level for identifying communities with a high prevalence of hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med*. 2001;161(3):392–394.
- 14.- Pratt DS, et al. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266–1271.
- 15.- Lapane KL, et al. Hepatitis C infection risk analysis: who should be screened? Comparison of multiple screening strategies based on the National Hepatitis Surveillance Program. *Am J Gastroenterol*. 1998 Apr;93(4):591-6.
- 16.- Arnold et al. *BMC Family Practice* 2011, 12:9
- 17.- Petroff D et al. Confirmation of guideline-defined hepatitis C screening strategies within the 'Check-Up35+' examination in the primary care setting. *Liver Int*. 2023 Apr;43(4):785-793.
- 18.- Tajada-Alegre P, et al. Estrategia de detección precoz de hepatitis víricas en pacientes con solicitud de perfil bioquímico hepático e hipertransaminasemia. *Semergen*. 2025 Jan-Feb;51(1):102339
- 19.- Izquierdo, E, et al. SEIMC 2023, Santiago de Compostela
- 20.- Sánchez-Fuertes J, et al. SEIMC 2024, Zaragoza
- 21.- Marcos-Carrasco N, et al. EASL 2025 Amsterdam
- 22.- Romero et al. Evaluación de dos diferentes estrategias para la detección precoz de hepatitis virales basadas en elevación de enzimas hepáticas como factor de riesgo. Reunión GEHEP-SEIMC. A Coruña 2025
- 23.- Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. *Am J Gastroenterol* 2017;112(1):18–35
- 24.- Valenti L, et al. Definition of Healthy Ranges for Alanine Aminotransferase Levels: A 2021 Update. *Hepatol Commun*. 2021 Nov;5(11):1824-1832
- 25.- Allam J, et al. Aminotransferase levels in clinical practice - what is normal? *Curr Opin Gastroenterol*. 2025 Jul 1;41(4):260-264.
- 26.- Huttman M, et al. Liver fibrosis stage based on the four factors (FIB-4) score or Forns index in adults with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024, 13;8:CD011929.
- 27.- McPherson S, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017 May;112(5):740-751
- 28.- González-Santiago J. AEEH. Madrid. 2025
- 29.- US Preventive Services Task Force; Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020 323(10):970-975.
- 30.- Piazzolla AV. et al Micro-elimination initiative for hepatitis C screening: insight into gender gaps and undiagnosed individuals. *Sci Rep*. 2025 Mar 18;15(1):9289

Hipótesis: Aun existe una fracción de individuos virémicos de hepatitis C no diagnosticada y la estrategia de búsqueda activa de estos pacientes basado en la elevación de la alanin-aminotransferasas (ALT), como biomarcador de riesgo puede contribuir a mejorar > 4-veces la fracción no diagnosticada de individuos infectados. Si el biomarcador de riesgo se anida al valor de fibrosis hepática (FIB-4 > 1,45) aceptado como de marcador de la más alta sensibilidad de lesión hepática por virus hepatotropos, la estrategia para la detección de la fracción no diagnosticada podría ser > 10-veces más eficiente que el procedimiento estándar y con un balance coste-beneficio favorable en comparación a la estrategia de solo ALT como biomarcador de riesgo. La generalización de esta estrategia podría generar un significativo avance en los objetivos 2030 de OMS en España.

Objetivo principal:

- 1) *Implementar a través de un protocolo unificado el primer estudio interautonómico para cuantificar por áreas geográfica, el impacto de la búsqueda proactiva de pacientes virémicos usando como marcador de riesgo la elevación de ALT y FIB-4*

Objetivos secundarios

- 2) *Encuesta voluntaria a nivel nacional para conocer la implementación de la estrategia detección de pacientes VHC-virémicos y anidada al diagnóstico integral de hepatitis virales cuando la enzima hepática, ALT, es superior al límite umbral de normalidad aceptada en ≥ 40 UI/L.*
- 3) *Inferir las oportunidades perdidas en los pacientes. Evaluar entre los pacientes con ALT elevada en los años previos a la implementación de la estrategia que posteriormente fueron diagnosticados como pacientes virémicos*

Metodología: diseño, sujetos, variables, recogida y análisis de datos y limitaciones del estudio (máximo 3 páginas):

Objetivo principal. Estudio observacional con una extensión de 20 meses (18 de estudio de campo y 2 de análisis de datos), siguiendo un protocolo unificado entre varios centros pertenecientes a diferentes Comunidades Autónomas que sea representativo a nivel nacional. *Descripción del diseño:* Los sueros recibidos, por cualquier causa, en laboratorios de Análisis Clínicos o Bioquímica Clínica, de pacientes entre 35-84 años procedentes de los servicios de Urgencias hospitalarias y Atención Primaria y que no hubieran sido evaluados en los 2 últimos años, que presenten un valor de ALT \geq 40 UI/L (sexo masculino) y ALT \geq 30 UI/L (sexo femenino) y que cumplan también el criterio de FIB-4 $> 1,45$, serán incluidas en el diagnóstico integral de hepatitis víricas, según figura 3. Este protocolo incluirá el diagnóstico en un solo paso (D1P), bien sea éste detección serológica de anticuerpos mas antígeno (VHC-Ac+ VHC-Ag) o detección serológica de anticuerpos mas detección molecular (VHC-Ac+ VHC-ARN) para para la detección de pacientes virémicos para hepatitis C, así como el algoritmo doble-réflex de VHB-Ag y VHD-Ac+ VHD-ARN. Para evitar pérdidas de muestras a evaluar, se automatizará el proceso, de manera que una vez validado los resultados bioquímicos se generará automáticamente una petición para la búsqueda activa pacientes VHC-VHB/VHD-virémicos, si cumplen los criterios (de edad, ALT, FIB-4 y 2 años sin ser evaluado). Los resultados obtenidos se compararán con el procedimiento standard de peticiones directas de serología de VHC-VHB procedentes de esas mismas áreas y procedencias de muestras. Los pacientes identificados se comunicarán tanto al médico peticionario, como a los responsables del manejo clínico del paciente por sus circuitos habituales de alertas o cualquier otra modalidad exitosa en los centros participantes (según modelo de figura 2). *Sujetos participantes:* Atendiendo al último informe de 2025, del centro nacional de epidemiología (CNE), los datos epidemiológicos indican que el grupo etario con mayor riesgo de infección por VHC es entre 45-65 años (mientras que en VHB la franja etaria con las mayores prevalencias es entre 35-65); por tanto, se decide que la edad mínima para ser incluido es ≥ 35 años y aunque hay casos de individuos virémicos por debajo de esa edad, éstos representan $< 10\%$ (VHC), y deberíamos aumentar aproximadamente un 22% la población cribada para detectarlos;

mientras que por el límite superior (>65 años), éstos representan cerca del 20% (VHC) Por otra parte, decidimos aumentar el límite superior hasta 84 años, por la experiencia previa de estudio italiano y la experiencia de nuestro grupo donde entre el 50-90% de las personas >70 años fueron tratadas. Variables: Las variables que se registrarán serán los valores analíticos de ALT, FIB-4, edad, sexo al nacer, país de procedencia, Fibroscan, tratamiento y confirmación de respuesta viral sostenida (RVS). Se incluirá como indicadores de calidad, el tiempo hasta primera cita médica, nº de paciente no tratados, nº de pacientes perdidos. Recogida y análisis de datos: Cada centro participante tendrá un investigador responsable (IR) de la recogida de datos anteriormente descritos de manera anonimizada en un sistema unificado que pueda ser compartido en una base de datos a la que tendrá acceso el IP y los IR de cada centro bajo claves de acceso facilitadas por el equipo del laboratorio coordinador. Análisis de datos. Los resultados estarán disponibles en sistema Redcap para el acceso de todos los investigadores participantes. Los datos serán evaluados atendiendo no solo a las variables incluidas en el estudio, también a encontrar diferencias geográficas una vez que todos los grupos trabajen con. Un protocolo unificado (dificultad en los estudios previos) Limitaciones de estudio: Aprox. un 30% de las personas infectadas podrían cursar con valores normales de ALT por tanto esos pacientes no serían detectados (15). En estudio previo en el laboratorio coordinador un 11% eran menores de 35 años (detectados en cribado standard), por lo que el análisis por grupo etario será una limitación, si bien es probablemente el intervalo etario mas ambicioso propuesta para identificar la población no-diagnosticada. Además, el intervalo etario esta mas adaptado a VHC, pues en la población <35 existe hasta un 16% de personas VHB-virémicos o VHB-Ag, por lo que tenemos mas riesgo de perder población infectada por VHB y esta limitación podría tener mas impacto en aquellas Comunidades Autónomas donde la tasa de VHB sea mayor. Por otra parte, según se presenta en la figura 1b, la combinación de ALT con FIB-4 producirá una pérdida de pacientes virémicos que no cumpla los criterios descritos que pueden aproximarse al 20% respecto al uso exclusivo de ALT como biomarcador, pero por el contrario hará que la estrategia sea mas coste-efectiva al aumentar la sensibilidad y especificidad con menor número de pacientes evaluados. Otra limitación de esta estrategia relacionado con la combinación anidada de ALT elevada + FIB-4 >1,45 es que en práctica clínica

habitual de los servicios de Bioquímica y Análisis Clínicos solo se cuantifican todas las enzimas hepáticas necesaria para la fórmula de FIB-4, por encima de un determinado valor, generalmente superior a los definidos en este protocolo, por lo que en alguna ocasión, no podrá calcularse el valor de FIB-4. En aquellos casos que ocurra esta incidencia se sugerirá realizar el estudio de D1P si valor de ALT > umbral de normalidad.

Objetivos secundarios Antes de realizar el objetivo principal querríamos realizar 2 acciones complementarias durante un periodo de 3 meses mas uno de análisis: 1) conocer cuál es el grado de realización de estudio serológico de hepatitis virales en pacientes con transas elevadas en los 2 años antes de la implementación de esta estrategia. Sujetos participantes: Se elegirá solamente pacientes con ALT > 40 UI/L del grupo etario 40-69 años (para ajustarnos a los estándares donde a priori debemos encontrar mayor tasa de población infectada) y que ha sido considerada la principal población para ser evaluada. El periodo de estudio será un año, de enero a diciembre de 2023, antes que esta estrategia fuera propuesta.

En los pacientes que se detecte la infección activa por uno de los virus hepatotropo descrito en esta memoria, como consecuencia de la implementación de la medida (ALT alteradas), identificar cuantas veces entró el paciente en contacto con nuestro sistema sanitario en el periodo anterior de 2 años con ALT alterada y no haber tenido un estudio serológico de infección por VHC-VHB/VHD. De esta manera podremos identificar las posibles y reales oportunidades perdidas. En este caso la población será la que se describe en el objetivo 1 (35-84 años) y el periodo de tiempo el mismo que dure el objetivo 1. Las variables y análisis de datos: se registrarán tres variables edad, sexo y procedencia. Limitaciones: podría ser derivados de problemas informáticos para cruzar BBDD si los sistemas operativos de laboratorio (SIL) entre servicios fueran diferentes y no puedan fácilmente comunicarse

Paralelamente se realizará una encuesta voluntaria lo mas amplia posible entre las diferentes comunidades autónomas para ver el grado de implementación de esta estrategia y las limitaciones que se encuentran los diferentes laboratorios.

5. Experiencia del equipo investigador sobre el tema (máximo una página):

El IP del proyecto tiene ya trabajos colaborativos en VHC en 5 de los investigadores de las 8 CCAA que participan de esta iniciativa. El *Dr. Federico García*, jefe de servicio de microbiología del hospital San Cecilio de Granada y director del Plan contra las Hepatitis víricas de Andalucía, referente nacional e internacional en las estrategias de microeliminación de VHC, es una de las personas que mas han impulsado en este país estrategia de diagnóstico precoz y captación de pacientes perdidos con infecciones hepáticas activas desde los laboratorios de microbiología (como ProLink), miembro de GEHEP desde su fundación (8 artículos colaborativos publicados con el IP). El Dr. Antonio Aguilera, jefe de servicio de microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, uno de los artífices del programa de macroeliminación de VHC en Galicia, impulsor de la estrategia de *pooles* de muestras para hacer coste-efectiva la estrategia de cribado masivo para la detección de pacientes virémicos para VHC y VHB (artículos colaborativos publicados). El Dr. Gabriel Reina, profesor titular de la Universidad de Navarra, miembro del comité de dirección de GEHEP, entre sus líneas de investigación destacan el diagnóstico de infecciones virales mediante análisis serológico y molecular en sangre seca (DBS). Estudios de resistencia genotípica de VHB y VHC. Ha participado en varios proyectos colaborativos sobre búsqueda de pacientes virémicos (6 artículos colaborativos). La Dra María Dolores Ocete, facultativo del servicio de microbiología del hospital Universitario General de Valencia, ha dedicado mucha de su actividad investigadora al estudio de las hepatitis virales y el VIH. Ha participado en varios proyectos financiados por GEHEP (1 artículo publicado con IP). El Dr. César Gómez, facultativo del hospital Virgen de la Salud de Toledo ha dedicado su actividad al estudio serológico de las infecciones virales y mantiene un proyecto colaborativo con el IP en ITS, se han mandado varias comunicaciones a congresos). La Dra Iborra, facultativo especialista de microbiología del Hospital Universitario Virgen de La Arrixaca, Murcia responsable del laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH y hepatitis virales en Guinea Ecuatorial. La Dra Ana Rodríguez del hospital Marqués de Valdecilla de Santander, realizó una estancia con el IP durante su periodo de formación como residente en análisis bioinformático. Es responsable de la Unidad de Hepatitis/VIH en dicho centro. Se completa con la Dra. Paloma Liendo facultativa de microbiología del hospital de Basurto. Ha trabajado en varios proyectos colaborativos en VHC y VHD con otros investigadores de esta iniciativa. A los responsables de laboratorio de las 8 CCAA participantes se incluyen también especialistas en enfermedades infecciosas o digestivo de 3 de esas CCAA: Madrid, Euskadi y Murcia como son la Dra Vivancos, Dra. Ibarra, Dr Carlos Galera respectivamente, para garantizar la captación y derivación de los pacientes virémicos detectados (se intentará incluir progresivamente al menos un responsable de digestivo o infecciosas en aquellas CCAA sin presencia actual). El equilibrio de genero esta garantizado (6 hombres y 7 mujeres) con equilibrio de edad (8 senior, 5 jóvenes). Al menos 12/15 miembros de GEHEP. Muchos de los miembros de este consorcio de investigadores han participado en proyectos GEHEP previos, lo que es ya una garantía para el éxito de esta iniciativa.

6. Capacidad del proyecto de fomentar sinergias en GEHEP. Beneficios esperados para el Grupo (máximo una página):

La razón de éxito de este proyecto es su propuesta de hacer el estudio en red. Pero esa red de colaboraciones ocurrirá a varios niveles. A nivel de los laboratorios colaboradores, estableciendo sinergias entre centros de diferentes CCAA siguiendo un único protocolo que permitirá evaluar y cuantificar el impacto de esta acción, comparando los datos entre diferentes regiones y contextos hospitalarios diferentes. Red a nivel multidisciplinar, cada centro deberá establecer sinergias con otras especialidades de servicios centrales (Bioquímica o Análisis Clínicos), pero también con las especialidades de Enfermedades Infecciosas/Medicina Interna, Gastroenterología y Farmacia. Esas redes intrahospitalarias alimentarán las redes de cooperación entre clínicos y entre clínicos y personas de laboratorio a nivel nacional para promocionar estos resultados en diferentes foros, pero también permitirán generar un cuerpo de opinión sobre las nuevas estrategias para la eliminación de las hepatitis virales que podrán ser impulsadas desde dentro de SEIMC-GEHEP para buscar nuevas alianzas con otras sociedades científicas como SEMES y SEFMyC, como ya ha ocurrido en otras ocasiones con estas sociedades, lideradas desde SEIMC-GEHEP. También al contar con investigadores de diferentes redes de investigación (CIBERINFEC, CIBERESP y CIBERHED) las posibilidades de cooperaciones se amplifican. Todas estas alianzas nos gustaría pensar podrían contribuir a concienciar a las autoridades de Salud Pública en llevar a la práctica estas iniciativas de *Best practices*

7. Plan de difusión y divulgación (máximo una página):

La estrategia de la hipertransaminasemia (centrada en elevación de ALT) ha sido en el último año, objeto de una gran discusión en foros científicos, pasando desde el hallazgo curioso, a los pequeños estudios de pocos meses y pocos pacientes, a lo largo de la geografía española, a la evaluación de implementarlo general como estrategia asumible para contribuir a alcanzar los objetivos de OMS. Para finalmente plantearse foros específicos con las autoridades de Salud Pública para dar el salto cualitativo del compromiso institucional con esta estrategia para fomentar una acción de buenas prácticas, tan exitosa como en el pasado lo fueron el diagnóstico en un solo paso o el programa deja tu huella. Este proyecto que tendría un único proyecto a nivel nacional y agrupando a centros sanitarios con diferentes tasas de infección hepática y grados de implementación, podría aportar la solidez científica necesaria para ese cualitativo del compromiso institucional para apostar por esta estrategia. Este sería el gran reto de los investigadores de este proyecto. Si bien, en el transcurso del mismo, otros retos se irán planteando, como la comunicación en múltiples foros científicos especializados, nacionales e internacionales, en foros de encuentros multidisciplinares para estimular a aquellos mas reticentes a superar las dificultades que encontraron para la no implementación (de hecho en la Comunidad de Madrid, ya hemos hecho un pequeño taller para identificar algunas de esas las causas, que no están relacionadas con convencimiento de se esta propuesta una buena estrategia.

8. Presupuesto solicitado. Justificación detallada de las diferentes partidas:

Desglose presupuestario:

1. Gastos de Personal (6 meses).....	10.300 E
2. Gastos de Ejecución	
A) Adquisición de bienes y contratación de servicios.....	
B) Gastos de Viajes	
C) Publicaciones.....	2.000 E
Subtotal	12.300 E.....
Costes indirectos.....21%.....	2.583 E.....
Total	14.883 E.....

Justificación:

Este trabajo requiere un fuerte componente de coordinación, para lo que se solicita un contrato para la gestión de resultados en RedCap, resolver incidencias, impulsar la actividad de aquellos centros con algún retraso en la ejecución del proyecto, coordinación de reuniones virtuales y elaborar informes periódicos. El coste se ha obtenido de salario de un becario predoctoral del ISCIII, en el marco de la convocatoria de 2025 de las becas PFIS,

No se solicita gasto de material fungible, pues para cubrir todas las necesidades en reactivos de cada centro, se requeriría una enorme cantidad de recursos económicos (un kit 2150E/1200 muestras) se hace inviable por este proyecto, por lo que se ha solicitado a los centros que lo implementen como actividad asistencial. Por el contrario, se solicita 4000E en gastos de viaje para asistencia a congreso GEHEP o SEIMC para varios de los grupos participantes (al ser 15 investigadores participantes el dinero solicitado parece razonable)

Los objetivos del proyecto permiten inferir que 2 publicaciones en revista internacionales son razonables en acceso libre.

9. Aplicabilidad del proyecto. Antecedentes del investigador principal y del equipo investigador en la aplicación de resultados de proyectos anteriores (máximo 1 página):

La aplicabilidad del proyecto. Es un proyecto cuyo objetivo es encontrar la solidez científica a nivel nacional de acciones que ya están siendo exitosas a nivel local, pero con diferentes protocolos (diferentes umbrales para definir hipertransaminasemia, con o sin combinaciones de biomarcadores de riesgo (ALT o ALT+FIB-4) y diferentes umbrales FIB-4) que hacen difícil los estudios comparativos entre esos estudios locales, pero que todos tienen en común el éxito de la acción. Es una iniciativa que nace con un objetivo de unificar un protocolo en laboratorios, con una filosofía multicéntrica e interespecialidad para concienciar a las autoridades sanitarias de los beneficios de su implementación. No es por tanto un trabajo exploratorio. Antecedentes del investigador principal. El Dr. Juan Carlos Galán es miembro de GEHEP casi desde su constitución como grupo de la SEIMC. Ha recibido una beca Gilead en 2024-2025 para la prueba de concepto de esta iniciativa. Ha sido en varias ocasiones miembro del comité científico del congreso GEHEP (última en A Coruña 2025). Es jefe de grupo CIBER y miembro del Comité de Dirección de CIBERESP, coordinando el programa nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades comunicables dentro de este consorcio (EPICET). Es IP de proyecto FIS sobre estrategias de estratificación de riesgo para la optimización de pruebas diagnósticas en pacientes en PreP (PI25/01119). Ha participado en la redacción de varias guías nacionales y autonómicas sobre ITS, VIH o VPH. Aplicación de resultados de proyectos anteriores con colaboradores. El grupo ha colaborado previamente en proyectos multicéntricos anidados a GEHEP desde los estudios para la implementación del D1P (Alados et al, Diagn Microbiol Infect Dis 2017) a el más reciente sobre el doble reflejo VHB/VHD (Alberola A, et al. JHEP 2025 submitted), pero entre medias varias colaboraciones como el uso de DBS y DPS para la cuantificación viral de VHC (Troyano-Hernaez P et al. Microb. Spectrum, 2023) o aproximaciones locales a la microeliminación (Martínez-Sanz J et al. EUMC, 2020; Microbiol Spectr. 2022)

Anexo 1. Informe del comité ético de referencia:

Durante el periodo 2024-2025 en el que el IP disfrutó de una beca GILEAD, se preguntó al Comité de Ética del hospital Ramón y Cajal sobre el requerimiento de consentimiento informado. Se expusieron ante el Comité que la propuesta seguía las recomendaciones de la Guía de Cribado de infección por el VHC del Ministerio de Sanidad, 2022 en referencia a las acciones derivadas del hallazgo de pacientes con elevación de transaminasas “Se debe descartar infección por el VHC en todas las personas con pruebas de función hepática alterada”, así como las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas como SEMES, AEEH o GEHEP-SEIMC “La elevación de las enzimas hepáticas se ha sugerido como un buen marcador de pacientes con hepatitis de origen viral por VHC-VHB/VHD”. Por ello, el Comité nos indicó que se trataba de buenas prácticas clínica y que su implementación no implicaba necesidad de consentimiento informado. Si, el algoritmo se implementa será necesario un Comité de Ética que será presentado una vez aprobado esta propuesta al CEIM del hospital del IP del proyecto

Anexo 2. Copia del consentimiento informado:

Miembros del equipo investigador:

Investigador principal		
Nombre y apellidos: Juan Carlos GALAN MONTEMAYOR	Centro de trabajo Hospital Ramon y Cajal	Firma:
Resto de investigadores		
Nombre y apellidos: Federico GARCIA GARCIA	Centro de trabajo Hospital San Cecilio	Firma
Nombre y apellidos: Asunción IBORRA BENDICHO	Centro de trabajo Hospital Virgen de la Arixaca	Firma
Nombre y apellidos: Carlos GALERA PEÑARANDA	Centro de trabajo Hospital Virgen de la Arixaca	Firma
Nombre y apellidos: Maria Dolores OCETE MOCHON	Centro de trabajo Hospital Universitario General de Valencia	Firma
Nombre y apellidos: Nieves APARISI VALERO	Centro de trabajo Hospital Universitario General de Valencia	Firma
Nombre y apellidos: César GOMEZ HERNANDO	Centro de trabajo Hospital Virgen de la Salud	Firma
Nombre y apellidos: Gabriel REINA GONZALEZ	Centro de trabajo Clinica Universitaria Navarra	Firma
Nombre y apellidos: Paloma LIENDO ARENZANA	Centro de trabajo Hospital Basurto	Firma
Nombre y apellidos: Sofía IBARRA UGARTE	Centro de trabajo Hospital Basurto	Firma

Nombre y apellidos: Ana RODRIGUEZ FERNANDEZ	Centro de trabajo Hospital Marqués de Valdecilla	Firma
Nombre y apellidos: Antonio AGUILERA GUIRAO	Centro de trabajo Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela	Firma
Nombre y apellidos: Raquel CARRACEDO MONTERO	Centro de trabajo Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela	Firma
Nombre y apellidos: Maria Jesús VIVANCOS	Centro de trabajo Hospital Universitario Ramón y Cajal	Firma
Nombre y apellidos: Beatriz ROMERO HERNANDEZ	Centro de trabajo Hospital Universitario Ramón y Cajal	Firma

*** Se adjuntarán los curriculum vitae en formato FIS o generados mediante el editor CVN-FECYT**