



**Test reflejo:
hacia una estrategia de
“prueba y tratamiento”
el mismo día para la
infección crónica por el
Virus de la Hepatitis C.**

BOLETIN



S.A.D.I.

SOCIEDAD
ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

**Comisión
de hepatitis**



La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene el objetivo declarado de erradicar para el 2030 la hepatitis como una amenaza para la salud pública, definida como una reducción del 90% en nuevas infecciones y una reducción del 65% en muertes por hepatitis B y C (1). El éxito de la eliminación pasa por ampliar las cinco intervenciones clave: vacunación contra la hepatitis B; reducción de daños; seguridad de las inyecciones y de la sangre; diagnóstico y pruebas analíticas; y tratamiento y atención (2). En este sentido, el uso de pruebas diagnósticas rápidas tiene el potencial para simplificar el algoritmo de diagnóstico, aumentar el diagnóstico y facilitar la vinculación con la atención. Actualmente, existen alternativas a las pruebas virológicas clásicas del virus de la hepatitis C (HCV) que permitirían simplificar los algoritmos diagnósticos vigentes (Tabla 1). Las pruebas diagnósticas rápidas en el punto de atención (Point of Care, POC, por sus siglas en inglés) fuera de los entornos de laboratorio, y el uso de matrices alternativas al suero o plasma, como sangre seca o fluido oral, para análisis serológicos y moleculares, proporcionan herramientas invaluable para la detección, diagnóstico y decisión del tratamiento de las hepatitis virales a gran escala. Sin embargo, el uso de las pruebas diagnósticas rápidas podría verse limitado por el costo, el resultado cualitativo, la interpretación subjetiva según el operador, el bajo rendimiento, la menor sensibilidad en comparación con la prueba de referencia por inmunoensayo enzimático (EIA) y la falta de trazabilidad (3).

La estrategia del test reflejo se basa en la confirmación de infección activa, tras la detección de anticuerpos contra el HCV positiva, con prueba inmediata de ARN reflejo, mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) o por detección del antígeno del core de HCV (HCV cAg). Utilizando las pruebas POC fuera de los entornos de laboratorio, podrían obtenerse resultados en menos de 60 minutos. La estrategia a implementar, con diferentes combinaciones y tipos de pruebas diagnósticas, dependerá del entorno y la infraestructura sanitaria y del contexto epidemiológico (Tabla 2). Con la intención de disminuir las pérdidas en la cascada de atención de los pacientes con HCV, se fomenta el uso de pruebas no invasivas para la estadificación de la enfermedad hepática (score de APRI y elastografía hepática de transición), y el acceso universal al tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) pangenotípicos (3, 4, 5).

Algunos países han experimentado con éxito esta estrategia, como Estados Unidos (6), España (7,8), Egipto (9,10), Italia (11), Dinamarca (12), entre otros. En Argentina, se encuentra vigente una prueba piloto del test reflejo, con participación del Hospital de Clínicas José de San Martín, el instituto



S.A.D.I.

SOCIEDAD ARGENTINA
DE INFECTOLOGÍA

ANLIS-MALBRÁN y la Coordinación de Hepatitis Virales del Ministerio de Salud de la Nación, con la intención de reportar y reproducir a nivel país dentro del sistema público de salud.

Como conclusión, la estrategia del test reflejo con la detección de ARN de HCV mediante NAAT o HCV cAg y el uso de pruebas diagnósticas descentralizadas, pueden contribuir a simplificar el algoritmo diagnóstico actual de HCV, camino a su erradicación. Sin embargo, se requieren con urgencia estudios de costo-efectividad, para determinar en qué escenarios la aplicación de la estrategia de un algoritmo diagnóstico de un solo paso versus de dos pasos sería beneficiosa, y definir la mejor combinación de pruebas diagnósticas a implementar.

Tabla 1: Ventajas y desventajas de las pruebas virológicas clásicas y alternativas del HCV. Adaptación personal (3).

Prueba	Ventajas	Desventajas
Inmunoensayos enzimáticos (EIA)		
	Alta sensibilidad	Requiere venopunción
	Alta especificidad (~100%)	Cadena de frío
	Automatización (alto rendimiento)	Equipamiento (centrífugas)
	Procesamiento de los resultados	Tiempo prolongado de la prueba
	Ahorro de costos para gran número de muestras	Poco idóneo para aplicaciones de varios análisis
		Resultado \geq 1 hora
Detección y cuantificación de ácidos nucleicos mediante ensayos moleculares en tiempo real		
	Alta especificidad	Requiere venopunción
	No transferir contaminación	Requiere gran volumen de plasma o suero
	Informe de resultado en IU/mL	Equipamiento (centrífugas)
	Límite inferior de detección (~15 IU/mL)	Se necesitan pruebas centralizadas
	Rango amplio de cuantificación	Logística
	No requiere procesamiento por tandas	Cadena de frío
		Costoso



Prueba	Ventajas	Desventajas
Pruebas diagnósticas rápidas		
	Fácil de usar	Menor sensibilidad en algunas poblaciones (ej. inmunocomprometidos, incluyendo HIV)
	Sangre entera, fluido oral como matriz	Lectura e interpretación subjetiva
	No requiere equipamiento	Sin trazabilidad
	Resultado cualitativo (Sí/No)	Estabilidad a temperatura ambiente, afectada por factores ambientales (calor, humedad)
	Entrega rápida del resultado	Residuos patogénicos
	Larga vida útil a temperatura ambiente	Posiblemente alto costo
Pruebas moleculares en el punto de atención		
	Fácil de usar	Costoso
	Sangre entera como matriz	Residuos patogénicos
	Entrenamiento y tiempo de práctica mínimos	
	Resultado \leq 1 hora	
	Alta especificidad	
	No transferir contaminación	
	No requiere procesamiento por tandas	
	Almacenamiento sin cadena de frío	
Muestra de sangre seca		
	Acceso "universal" a la atención	Sensibilidad analítica reducida en comparación con plasma o suero
	Sangre entera como matriz	Sin procedimientos estandarizados
	Requiere poco volumen	Alta variabilidad de los resultados
	Temperatura ambiente	Almacenamiento a -20° para conservación a largo plazo
	Buena estabilidad de la matriz biológica	Se necesitan pruebas centralizadas
	Pruebas serológicas y de ácidos nucleicos	



Tabla 2: Propuesta de algoritmos simplificados utilizando pruebas serológicas y virológicas para la detección y el diagnóstico de HCV. Se sugieren varias estrategias con diferentes combinaciones (S1 a S5). EIA, inmunoensayo enzimático; NAAT, tecnologías de amplificación de ácidos nucleicos; POC, punto de atención; HCV cAg, antígeno del core de HCV; AAD, antivirales de acción directa. Adaptación personal (4).

Estrategia (S)	Combinación de pruebas	Contexto
S1	Muestra de sangre seca, con detección serológica por EIA + confirmación por NAAT.	No se dispone de pruebas diagnósticas rápidas en forma descentralizada; poblaciones con dificultad en el acceso o dificultad de venopunción.
S2	Pruebas diagnósticas rápidas + confirmación por NAAT en muestra de sangre seca.	Se dispone de pruebas diagnósticas rápidas, pero sin acceso a NAAT en forma descentralizada.
S3	Pruebas diagnósticas rápidas serológicas + confirmación por NAAT con pruebas POC.	Se dispone de pruebas diagnósticas rápidas y pruebas POC no inmunológicas, en forma descentralizada.
S4	Serología por EIA + confirmación por NAAT en muestra de plasma/suero.	Países con altos ingresos; grandes hospitales.
S5 Bifásica	Pacientes con anticuerpos anti-HCV (+) con HCV cAg (-), realizar NAAT.	Determinar la recaída por HCV en pacientes tratados con AAD. Diagnóstico de infección por HCV, factible en países de medianos y bajos ingresos.



Bibliografía.

1. Interim guidance for country validation of viral hepatitis Elimination. World Health Organization. June 2021.
2. Nota de concepto. Organización Panamericana de la Salud. Día Mundial contra la Hepatitis: 28 de julio del 2021.
3. Chevaliez, S. (2019). Strategies for the improvement of HCV testing and diagnosis. Expert review of anti-infective therapy, 17(5), 341-347.
4. Fourati, S., Feld, J. J., Chevaliez, S., & Luhmann, N. (2018). Approaches for simplified HCV diagnostic algorithms. Journal of the International AIDS Society, 21, e25058.
5. Lim, S. G. (2017). HCV management in resource-constrained countries. Hepatology international, 11(3), 245-254.
6. Getchell, J. P., Wroblewski, K. E., DeMaria Jr, A., Bean, C. L., Parker, M. M., Pandori, M., ... & Ward, J. W. (2013). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 62(18), 362.
7. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Strategic Plan for Tackling Hepatitis C in the Spanish National Health System. Available online:https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/PEAHC_eng.pdf
8. Crespo, J., Lázaro, P., Blasco, A. J., Aguilera, A., García-Samaniego, J., Eiros, J. M., & García, F. (2021). Diagnóstico en un solo paso de la hepatitis C en 2019: una realidad en España. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 39(3), 119-126.
9. Shih, G., Soliman, R., Serwah, A., Mikhail, N. N., Asselah, T., & Easterbrook, P. (2020). A same day 'test and treat' model for chronic HCV and HBV infection: Results from two community-based pilot studies in Egypt. Journal of viral hepatitis, 27(6), 593-601.
10. Shih, G., Soliman, R., Mikhail, N. N., & Easterbrook, P. (2020). An educate, test and treat model towards elimination of hepatitis C infection in Egypt: Feasibility and effectiveness in 73 villages. Journal of hepatology, 72(4), 658-669.
11. Giuliani, R., Casigliani, V., Fornili, M., Sebastiani, T., Freo, E., Arzilli, G., & Ranieri, R. (2020). HCV micro-elimination in two prisons in Milan, Italy: A model of care. Journal of Viral Hepatitis, 27(12), 1444-1454.
12. Lazarus, J. V., Øvrehus, A., Demant, J., Krohn-Dehli, L., & Weis, N. (2020). Protocol: The Copenhagen test and treat hepatitis C in a mobile clinic study: a protocol for an intervention study to enhance the HCV cascade of care for people who inject drugs (TNT HepC). BMJ Open, 10(11).