

Efectividad clínica, seguridad y evaluación económica del cribado poblacional de hepatitis C

Revisión Sistemática

*Clinical effectiveness, safety,
and economic assessment of
mass screening for hepatitis C
Systematic review*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Efectividad clínica, seguridad y evaluación económica del cribado poblacional de hepatitis C

Revisión Sistemática

*Clinical effectiveness, safety,
and economic assessment of
mass screening for hepatitis C
Systematic review*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

Llanos Méndez, Aurora

Efectividad clínica, seguridad y evaluación económica del cribado poblacional de hepatitis C. Revisión sistemática. Aurora Llanos Méndez, Juan Máximo Molina Linde, Clara Cerezo Hidalgo, Sergio Márquez Peláez. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad 2022.

128 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 1212-2022

1. Hepatitis C 2. Cribado poblacional I. Molina Linde, Juan Máximo II. Cerezo Hidalgo, Clara III. Márquez Peláez, Sergio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Aurora Llanos-Méndez, Juan Máximo Molina-Linde, Clara Cerezo-Hidalgo, Sergio Márquez-Peláez.

Documentalista: María Piedad Rosario-Lozano.

Este documento ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España



Depósito legal: SE 1212-2022

NIPO: 133-22-050-3

DOI: <http://doi.org/10.52766/CNNC1740>

Cita sugerida:

Llanos-Méndez A, Molina-Linde JM, Cerezo-Hidalgo C, Márquez-Peláez S. Efectividad clínica, seguridad y evaluación económica del cribado poblacional de hepatitis C. Revisión sistemática. Sevilla: Madrid: AETSA Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2022.

Efectividad clínica, seguridad y evaluación económica del cribado poblacional de hepatitis C

Revisión Sistemática

*Clinical effectiveness, safety,
and economic assessment of
mass screening for hepatitis C
Systematic review*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Contribución de los autores

- Planificación y diseño de la investigación: Dra. Aurora Llanos Méndez.
- Obtención de los datos: Aurora Llanos Méndez, Juan Máximo Molina Linde, Clara Cerezo Hidalgo, Sergio Márquez Peláez.
- Análisis y presentación de resultados: Aurora Llanos Méndez, Juan Máximo Molina Linde, Clara Cerezo Hidalgo, Sergio Márquez Peláez.
- Elaboración del manuscrito: Aurora Llanos Méndez, Clara Cerezo Hidalgo, Sergio Márquez Peláez.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por los autores.

Revisión del informe

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones de los siguientes profesionales:

1. Dr. Miguel Ángel von Wichmann. Unidad de enfermedades infecciosas, Hospital Universitario Donostia (Guipúzcoa).
2. Dr. Federico García García. Unidad de microbiología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada). Director del Plan Andaluz contra la hepatitis C.

AETSA-Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras.....	15
Listado de abreviaturas	17
Resumen estructurado	19
Executive summary	21
Introducción.....	23
Principios generales	23
Descripción del problema de salud	25
Descripción de la prueba de cribado.....	36
Descripción del diagnóstico de confirmación y tratamiento	39
Justificación	47
Objetivo	49
Material y métodos	51
Tipo de estudio	51
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia.....	51
Selección de artículos relevantes.....	52
Evaluación de la calidad de los estudios y del riesgo de sesgos	53
Extracción y síntesis de los resultados	53
Resultados	55
Resultado de la búsqueda	55
Resultados de la búsqueda sobre eficiencia	58
Descripción de la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad	59
Principales resultados	67
Descripción de la evidencia disponible sobre eficiencia económica.....	71
Discusión	89
Seguridad de los programas de cribado	90
Implicaciones en la organización de los sistemas sanitarios.	
Cascada de cuidados	90
Recomendaciones de otros organismos	91
Programas de cribado poblacional en funcionamiento.....	92
Aspectos económicos	93

Limitaciones de la revisión	94
Lagunas en el conocimiento y barreras a la eliminación del VHC	95
Conclusiones	97
Referencias	99
Anexos	109
Anexo1. Estrategia de búsqueda	109
Anexo 2 Referencias excluidas tras lectura a texto completo	116
Anexo 3. Evaluación del riesgo de sesgo	122

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre un programa de cribado	24
Tabla 2. Criterios para diferenciar infección aguda y crónica	27
Tabla 3. Carga de enfermedad por hepatitis C. Año 2019	28
Tabla 4. Exposiciones de riesgo en los que está indicado el cribado del VHC en España.....	32
Tabla 5. Carga de enfermedad medida en AVAD OMS 2016	34
Tabla 6. Agentes antivirales de acción directa según su clase	41
Tabla 7. Combinaciones pangénóticas	42
Tabla 8 Cribado de la infección por virus de la hepatitis C. Recomendaciones de diferentes organismos	45
Tabla 9. Descripción comparativa de las revisiones sistemáticas	61
Tabla 10. Descripción comparativa de la calidad de las revisiones sistemáticas según la herramienta AMSTAR-2	63
Tabla 11 Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE	64
Tabla 12. Descripción del estudio original.....	65
Tabla 13. Descripción las características basales de la población Waked <i>et al.</i> 2020 ⁴⁹	66
Tabla 14. Resultados indirectos de beneficios del cribado.....	69
Tabla 15. Resultados de efectividad clínica y seguridad de las revisiones sistemáticas	70
Tabla 16. Resultados del estudio original recuperado	71
Tabla 17. Características descriptivas más relevantes extraídas de las evaluaciones económicas incluidas.....	74
Tabla 18: Resultados artículos de evaluación económica incluidos en la revisión sistemática.....	82

Figura 1. Historia natural de la enfermedad por VHC.....	27
Figura 2. Tasa de incidencia de Hepatitis C 2015-2018	29
Figura 3. Incidencia de hepatitis C por Comunidad Autónoma, 2019	29
Figura 4. Tasa de incidencia por 100.000 habitantes de hepatitis C por de edad y sexo, 2019	30
Figura 5. Marcadores virológicos e inmunológicos en la resolución espontánea de la infección por VHC.....	34
Figura 6. Marcadores virológicos e inmunológicos de la infección crónica por VHC.....	35
Figura 7. Diagrama de flujo de selección de referencias para localización de revisiones sistemáticas	56
Figura 8. Diagrama de flujo de selección de referencias para actualización de la revisión sistemática.....	57
Figura 9: Diagrama de flujo del proceso de selección de evaluaciones económicas.....	59
Figura 10. Riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I	67

Listado de abreviaturas

- AAD: antivirales de acción directa.
- Ac: anticuerpo.
- ACB: análisis coste-beneficio.
- ACE: análisis coste-efectividad.
- ACU: análisis coste-utilidad.
- AIP: análisis impacto presupuestario.
- Ag: antígeno.
- ALT: enzima alanina aminotransferasa.
- AMC: análisis de minimización de costes.
- ADN: ácido desoxirribonucleico.
- ARN: ácido ribonucleico.
- ATB: antibiótico.
- AVAC: años de vida ajustado por calidad.
- AVAD: años de vida ajustados por discapacidad.
- CADTH: *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.*
- CASPe: *Critical Appraisal Skills Programme* español.
- CDC: *Centers for Disease Control and Prevention.*
- CIE-10: Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición.
- EASL: *European Association for the Study of the Liver.*
- ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control.*
- ELISA: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima.
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos.
- FDA: *Food and Drug Administration.*
- GPC: guía de práctica clínica.
- HSH: hombres que tienen sexo con hombres.
- IDSA: *Infectious Diseases Society of America.*
- IgM: inmunoglobulina M.
- MeSH: *Medical Subject Heading.*

NICE: *National Institute for Health and Clinical Care Excellence.*

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PEAHC: Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.*

RCEI: razón coste-efectividad incremental.

RIBA: inmunoensayo recombinante.

RVS: respuesta virológica sostenida.

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

TI: tasa de incidencia.

UDIs: usuarios de drogas inyectables.

USPSTF: *United States Preventive Services Task Force.*

VHB: virus de la hepatitis B.

VHC: virus de la hepatitis C.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Resumen estructurado

Título: Efectividad clínica, seguridad y evaluación económica del cribado poblacional de hepatitis C. Revisión Sistemática.

Autores: Aurora Llanos-Méndez, Juan Máximo Molina-Linde, Clara Cerezo-Hidalgo y Sergio Márquez-Peláez.

Introducción/justificación

La primera estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021, propone como objetivo mundial la eliminación, a más tardar en 2030, de la amenaza que supone para la salud pública esta enfermedad. Con el desarrollo de las nuevas estrategias terapéuticas que permiten la eliminación del virus, se plantea la hipótesis de que el cribado de base poblacional podría aumentar los casos diagnosticados en etapas iniciales de la enfermedad, contribuyendo a realizar un tratamiento precoz de las personas infectadas evitando, de este modo, la progresión de la enfermedad hepática crónica y su contagio y transmisión.

Objetivo

Evaluar la seguridad, efectividad clínica y eficiencia del cribado poblacional de la hepatitis C para la reducción de la mortalidad y/o morbilidad.

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en las siguientes bases de datos referenciales [2013- septiembre de 2020]: Medline, PreMedLine, EMBASE, *Web of Science* y *Cochrane Library*. Así mismo se realizó una búsqueda con términos libres la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), así como en sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales.

Dos investigadoras realizaron la selección, lectura crítica, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos de manera independiente, resolviendo las discrepancias por discusión y consenso.

Resultados

Se incluyeron un total de 3 revisiones sistemáticas y un estudio original posterior a las fechas de búsqueda de las revisiones sistemáticas.

Las revisiones sistemáticas no recuperaron estudios originales que evaluaran la efectividad clínica del cribado poblacional de la hepatitis C

frente al no cribado y otras estrategias de cribado. El estudio original recuperado concluyó que la cifra de curación de la enfermedad fue mayor entre las personas cribadas comparado con una cohorte retrospectiva, sin aportar datos sobre los efectos del cribado en la mortalidad o prevalencia de la infección.

Los efectos adversos se limitaron a la revisión de series de casos retrospectivas en las que se estudiaron daño físico, ansiedad relacionada con recibir un resultado positivo, resultados falsos positivos, tiempo de cribado y estigma.

En cuanto a la revisión de aspectos económicos los datos de las 16 evaluaciones incluidas indican, con las limitaciones en cuanto a los valores de los parámetros de prevalencia que presentan, que el cribado de subgrupos con mayor riesgo es la estrategia más eficiente, mientras que el cribado poblacional seguido de tratamiento también puede considerarse eficiente frente a no cribar a medio y largo plazo, con ratios coste-efectividad por debajo de los valores umbrales habituales de decisión.

Conclusiones

La evidencia localizada no demuestra la efectividad clínica del cribado poblacional de la hepatitis C en la reducción de la mortalidad, la morbilidad y/o su influencia sobre la calidad de vida. No se localizaron suficientes estudios para evaluar la seguridad de la estrategia de cribado poblacional. Los análisis económicos recopilados, con las limitaciones metodológicas que presentan, muestran que el cribado de los subgrupos de más riesgo sería la estrategia más eficiente. Mientras que el cribado poblacional seguido del tratamiento podría ser una estrategia eficiente a medio y largo plazo para alcanzar el objetivo de eliminación de las hepatitis víricas, si bien requiere de importantes inversiones económicas en los sistemas sanitarios.

Executive summary

Title: Clinical effectiveness, safety, and economic assessment of mass screening for hepatitis C. Systematic review.

Authors: Aurora Llanos-Méndez, Juan Máximo Molina-Linde, Clara Cerezo-Hidalgo, and Sergio Márquez-Peláez.

Introduction

The first Global Health Sector Strategy on viral hepatitis 2016-2021 provided the initial roadmap for the elimination of viral hepatitis as a public health problem by 2030. With the development of new therapeutic strategies that allow the elimination of the virus, the hypothesis is raised that population-based screening could increase the cases diagnosed in the initial stages of the disease, contributing to early treatment of infected people, avoiding the progression of chronic liver disease and its transmission.

Objective

To assess the safety, clinical effectiveness, and efficacy of mass screening for hepatitis C virus infection in reduction of mortality and/or morbidity.

Methods

A systematic literature search was performed in the following reference databases [2013-September 2020]: Medline, PreMedLine, EMBASE, Web of Science, and Cochrane Library. Additionally, a search with free terms was carried out on the International Network of Technology Assessment Agencies (INAHTA), as well as on websites of agencies not included in INAHTA and of national and international institutions. Two researchers independently performed the selection, critical appraisal, data extraction and risk of bias assessment of the included studies, resolving the discrepancies by discussion and consensus.

Results

We included 3 systematic reviews and 1 primary study subsequent to the search dates of the systematic reviews were included. Systematic reviews did not retrieve original studies evaluating the clinical effectiveness of population screening for hepatitis C versus no screening and other screening strategies. The primary study concluded that the cure rate of the disease was higher among screened people compared to a retrospective cohort, without

providing data on the effects of screening on mortality or prevalence of infection. Adverse effects were limited to a retrospective case series review examining at physical harm, anxiety related to receiving a positive result, false-positive results, screening time, and stigma. Regarding the review of economic aspects, the data from the 16 evaluations included indicate taking into account the associated limitations in terms of the values of the prevalence parameters that they present, that the screening of higher-risk subgroups is the most efficient strategy, while the population-based screening followed by treatment can also be considered efficient compared to not screening in the medium and long term, with cost-effectiveness ratios below the usual decision threshold values.

Conclusions

The localized evidence does not demonstrate the clinical effectiveness of population-based screening for hepatitis C in reducing mortality, morbidity and/or its influence on quality of life. Not enough studies were identified to assess the safety of the population screening strategy. The compiled economic analyzes, bearing in mind the methodological limitations they present, show that the screening of the highest-risk subgroups would be the most efficient strategy. While population screening followed by treatment could be an efficient medium and long-term strategy to achieve the goal of eliminating viral hepatitis, it requires significant financial investment in health systems.

Introducción

Principios generales

El cribado es una medida de prevención secundaria dirigida a la disminución del impacto en la población de determinadas enfermedades, ya sea disminuyendo la incidencia de complicaciones derivadas de una patología, su mortalidad o aumentando la calidad de vida de los afectados^{1,2}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como “la aplicación sistemática de una prueba para identificar a individuos con un riesgo suficientemente alto de sufrir un determinado problema de salud como para beneficiarse de una investigación más profunda o una acción preventiva directa, entre una población que no ha buscado atención médica por síntomas relacionados con esa enfermedad”³.

Aunque la detección precoz es un concepto atractivo, no siempre produce los beneficios esperados². En cada caso debe demostrarse que el tratamiento aplicado a un proceso menos evolucionado tiene mayores probabilidades de éxito, que se dispone de los recursos suficientes para su desarrollo completo y que en cada etapa se mantiene la calidad del proceso. Además, hay algunos aspectos importantes que caracterizan al cribado y condicionan su introducción. En primer lugar, se aplica sobre población sana. En segundo lugar, en la mayoría de los casos, sólo una pequeña parte de la población sometida a cribado padece la enfermedad a cribar, y por tanto, se va a beneficiar de la intervención. Por último, el cribado, como la mayoría de las intervenciones, produce efectos adversos de diferente magnitud y gravedad², derivados tanto del uso de pruebas diagnósticas como los secundarios a los tratamientos aplicados cuando el resultado del cribado es un falso positivo¹. Por estos motivos, hay un claro requerimiento ético de que el beneficio supere los posibles efectos secundarios².

La detección precoz mediante cribado se puede desarrollar como programas poblacionales organizados, o bien como una actividad oportunista no sistemática, es decir, a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo médico. En el primer caso existe una estrategia, política o recomendación oficial que definen, como mínimo, la prueba diagnóstica, los intervalos, el grupo de población diana, así como una estructura que garantice la calidad y una adecuada evaluación continua de los resultados. Es, por tanto, un proceso organizado e integrado en el sistema de salud en el que todas las actividades están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua para garantizar los principios de eficiencia y equidad².

Por todo ello, antes de la toma de decisiones estratégicas sobre un programa de cribado y previo a su implantación, debe existir un proceso explícito, sistemático y transparente de evaluación de la evidencia de la eficacia del cribado y de las características locales que ayuden a su factibilidad⁴. Los criterios para la toma de decisiones estratégicas con respecto a los programas de cribado poblacional pueden sintetizarse en 4 apartados: sobre el problema de salud, relativos a la prueba de cribado, relativos al diagnóstico de confirmación y al tratamiento, y sobre el programa de cribado (Tabla 1)².

Tabla 1. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre un programa de cribado	
Criterios	Requisitos
Enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> • Problema importante de salud: frecuente y grave • Historia natural conocida con periodo de latencia detectable • Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas
Prueba de cribado	<ul style="list-style-type: none"> • Rápida, segura, fácil de realizar, aceptada por profesionales y pacientes • Prueba válida, fiable: alta sensibilidad y valor predictivo positivo • Buena relación coste-efectividad
Prueba diagnóstica y tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento • Existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática que en fase sintomática • Tratamiento aceptable y accesible • Atención sanitaria habitual optimizada: acceso a pruebas diagnósticas y tratamiento
Programa de cribado	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de eficacia • Beneficio que supere los potenciales riesgos • Población diana bien definida • Coste equilibrado • Programa completo aceptable desde el punto de vista clínico, social y ético • Evaluación y calidad: sistema de información adecuado • Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud
Implantación	<ul style="list-style-type: none"> • Cobertura poblacional y equidad • Planificación operativa y coordinación • Sistema de información del programa • Decisión informada: información adecuada, de calidad, relevante, fiable y fácil de entender • Protección de datos personales y garantía de confidencialidad • Plan de evaluación y calidad • Formación a profesionales sanitarios, educación social y de los medios

Fuente: MSC²

Descripción del problema de salud

Definición de la enfermedad e historia natural bien conocida

La hepatitis C es una infección viral que puede presentarse como una afección leve, de pocas semanas de duración, o evolucionar a enfermedad hepática crónica en el 55 – 85 % de los casos^{5,6}.

El **agente** es el virus de la hepatitis C (VHC), un virus humano ARN de 9600 nucleótidos, monocatenario y lineal, perteneciente a la familia *Flaviviridae* del género *Hepacivirus*⁷. El VHC no se reproduce por medio de un intermediario de ADN, por lo que no se integra en el genoma del huésped. Tiende a circular en títulos relativamente bajos, pero tiene una tasa de replicación muy alta, siendo su semivida de 2,7 horas⁸. Tiene una gran variabilidad genética, lo que permite al virus una elevada tasa de mutación, evadir las defensas inmunitarias del huésped dirigidas contra las proteínas de la cubierta vírica lo que conlleva ausencia de inmunidad humoral eficaz duradera^{8,9}. Se han identificado hasta 8 genotipos del VHC relacionados con la respuesta al tratamiento antiviral, y 90 subtipos^{10,11}. El genotipo más frecuente en nuestro entorno es el 1b⁵.

El **periodo de incubación** tiene una duración de entre 15 días y 6 meses, por término medio 2 meses⁵, donde lo más frecuente es la elevación de los niveles de enzima alanina aminotransferasa (ALT) entre la sexta y la novena semana y la positividad de los Ac anti-VHC entre 2 y 3 meses después de la infección⁸.

El **reservorio** lo componen los seres humanos infectados.

La **transmisión** ocurre durante el estadio clínico agudo e indefinidamente durante el estado de portador crónico. Los mecanismos son vía parenteral y no parenteral⁸:

Transmisión parenteral: la vía principal de transmisión del VHC es la percutánea por exposición sanguínea directa⁹. En los países de ingresos altos o medios, la mayoría de los VHC ocurren en personas que usan equipos no estériles para la inyección de drogas. La prevalencia global en estas personas es la más alta, de alrededor de 67 %¹² (alrededor de 33 veces superior a la de la población general)¹³. Las transfusiones de sangre o productos sanguíneos y trasplante de órganos de donantes no analizados constituyen un riesgo prácticamente nulo actualmente⁵. La transmisión por exposición ocupacional tras pinchazo accidental en personal sanitario es rara, con una incidencia media de seroconversión de 1,8 %⁸. La transmisión nosocomial puede ocurrir de paciente a paciente, de paciente a personal sanitario o del personal sanitario al paciente⁸. Otras formas

de transmisión sería la realización de tatuajes o intervenciones con objetos punzantes contaminados con sangre infectada⁵.

Transmisión no parenteral: el riesgo de transmisión vertical es moderado. Una revisión sistemática¹⁴ publicada en 2014 mostró un riesgo de 5,8 % entre los niños nacidos de madres infectadas con VHC, siendo el doble si existía coinfección con VIH⁹. El riesgo de transmisión sexual es también mayor en VIH positivos, particularmente en hombres que practican sexo con hombres (HSH) (riesgo 4,1 veces superior que el grupo HSH sin VIH)¹⁵, pero es bajo entre parejas no infectadas con VIH heterosexuales⁷. La transmisión intrafamiliar entre contactos domésticos, siempre que no haya relaciones sexuales o contacto sanguíneo, es prácticamente inexistente⁸. La hepatitis C no se transmite por la leche materna, los alimentos ni el agua, ni por compartir alimentos o bebidas con personas infectadas⁵.

En alrededor de un 20 % de los casos de hepatitis C, el mecanismo de transmisión es desconocido. Este hecho se observa con más frecuencia en⁸:

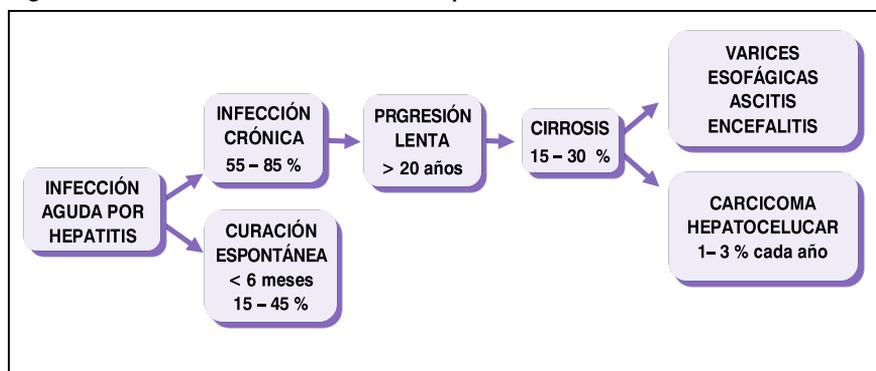
- Donantes de sangre.
- Patología hepática.
- Historia de uso intranasal de cocaína.
- Bajo nivel socioeconómico.

La historia natural y curso clínico de la infección por VHC son variables. En general, la infección por VHC causa enfermedad hepática aguda y crónica. La infección aguda es asintomática en el 80 % de los casos. La ictericia puede aparecer en el 20-30 % de las personas, mientras que los síntomas inespecíficos podrían presentarse en un 10-20 % de los pacientes con infección aguda. El tiempo medio desde la infección hasta la aparición de los síntomas es de 2 – 12 semanas (rango: 2 – 26 semanas). Los Ac anti-VHC pueden detectarse entre las semanas 4 y 10 después de la infección y en aproximadamente el 97 % de las personas están presentes hasta los 6 meses desde la exposición. El ARN puede detectarse a las 1 – 2 semanas, indicando infección actual⁹. En el 53 % de los casos con genotipo CC, 30 % del genotipo C/T y 23 % del T/T, se produce resolución espontánea¹⁶, que, sin tratamiento, se produce en los primeros 6 meses en aproximadamente el 15-45 % de los infectados^{7,9,17,18}. Los restantes 55-85 % desarrollarán infección crónica, de curso generalmente insidioso, lento, sin síntomas durante los primeros 20 años o más para progresar hacia la fibrosis y cirrosis hepática (Figura 1). El riesgo de cirrosis estaría entre el 15 y el 30 % después de 20 años desde la infección^{7,9,17,18}, diagnosticándose en la mayoría de los casos en individuos asintomáticos sin antecedente de hepatitis C aguda¹⁶. Pese a esta tasa de progresión, el pronóstico a largo plazo en la mayoría de los casos es relativamente benigno, donde alrededor de un 60 % de los enfermos

permanece asintomáticos y compensados sin secuelas clínicas de hepatopatía crónica¹⁶. Sin embargo, el riesgo anual de descompensación de la cirrosis se estima entre 3,9 % y 12,9 %¹⁹. El pronóstico de la cirrosis descompensada sin trasplante es pobre. La supervivencia a los 5 años de las personas con cirrosis es aproximadamente de 50 %, con un riesgo estimado de muerte anual entre 13 % y 38,55 %¹⁹. Una vez establecida la cirrosis, aproximadamente el 1 – 4 % de las personas progresarán anualmente a carcinoma hepatocelular^{7,9,16-18} estando asociado con factores como el consumo de alcohol, la coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) o VIH, la inmunosupresión¹⁷, el sexo masculino y la edad avanzada en el momento de la infección¹⁹. La aparición de síntomas tempranos en la infección incidente se produce en alrededor del 20 % de los individuos.

Los criterios para definir enfermedad aguda o crónica se muestran en la Tabla 2.

Figura 1. Historia natural de la enfermedad por VHC



Fuente: Creación propia a partir de "WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection" 2018.

Tabla 2. Criterios para diferenciar infección aguda y crónica

Etapa	Definición
Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Seroconversión VHC reciente (previamente negativo en los últimos 12 meses) • Detección de ARN del VHC o Ag core (HVC-core) en suero/plasma y no detección de Ac VHC (resultado negativo)
Crónica	Detección de ARN del VHC o Ag core (HVC-core) en suero/plasma en 2 muestras tomadas al menos con un intervalo de 12 meses
Desconocida	Un caso diagnosticado recientemente que no puede ser clasificado de acuerdo con las descripciones de infección aguda o crónica

Ac: anticuerpo; Ag: antígeno; ARN: ácido ribonucleico; VHC: virus de la hepatitis C

Fuente: ECDC 2017²⁰

Problema importante de salud

Magnitud de la enfermedad. Prevalencia e incidencia

La OMS, estimó en 2019 la carga de enfermedad de la hepatitis C ofreciendo datos de prevalencia, incidencia y mortalidad en población general (Tabla 3). En 2017, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) informaba de una incidencia de nuevos diagnósticos de VHC en Europa de 7,3 casos/100.000 habitantes, con una tasa cruda de 0,3/100.000 habitantes de infección aguda (que osciló entre 0,1/100.000 habitantes en Grecia, UK y Polonia y los 2,1 de Letonia) y 2,8/100.000 habitantes de infección crónica (que osciló entre < 0,1 en Luxemburgo y Rumanía hasta 69,4/100.000 en Letonia)²⁰. Los casos fueron más frecuentes en hombres que en mujeres, con una ratio 2:1. La franja de edad donde se registraron más casos estuvo entre 35 y 44 años en los hombres (19,6/100.000 habitantes) y entre 25-34 años en las mujeres (9,1/100.000 habitantes)²⁰.

Tabla 3. Carga de enfermedad por hepatitis C. Año 2019

Localización	Prevalencia de infección crónica	Incidencia	Mortalidad
Mundial	58 millones (0,8 %)	1,5 millones	290.000
Región Europea	12.500.000 (1,3 %)	300.000	64.000

Fuente: World Health Organization (WHO). Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [acceso 25/11/2021]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341412/9789240027077-eng.pdf>

Sin embargo, el número de casos notificados de hepatitis C estarían subestimados con respecto a la incidencia real de la enfermedad debido a la naturaleza asintomática de la infección⁸.

En España, la hepatitis C está entre las enfermedades de nueva vigilancia en la red nacional de Vigilancia Epidemiológica, incorporándose a sus circuitos de vigilancia a partir de 2015, y desde 2018 se dispone de información de prácticamente todo el país. Según el informe de 2017-2018, la tendencia fue creciente en ese periodo de tiempo, oscilando la tasa de incidencia (TI) por 100.000 habitantes entre 1,73 y 3,22 respectivamente²¹ (Figura 2). En 2019 la TI fue 3,33, se notificaron 66 casos agudos recientes, 762 casos crónicos y 644 casos sin clasificar⁶. Las tasas más elevadas se registraron en la Comunidad Valenciana (13,82), Aragón (5,51), Navarra (3,98) y Andalucía (3,46); las más bajas en País Vasco (0,37) y Cataluña (0,47) (Figura 3)⁶. La mediana de edad fue 52 años (rango intercuartílico: 43-60). Los hombres con edades entre 45-54 años presentaron la incidencia más elevada (TI: 9,02), mientras que para las mujeres fue entre 55-64 y 75-84 años (TI: 4,09 y 4,10, respectivamente) (Figura 4)⁶.

Figura 2. Tasa de incidencia de Hepatitis C 2015-2018

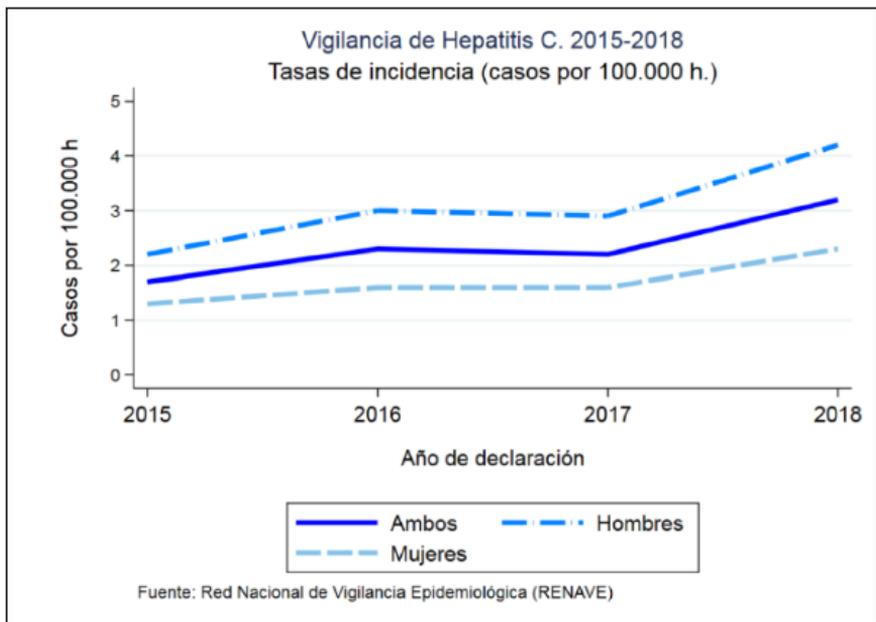


Figura 3. Incidencia de hepatitis C por Comunidad Autónoma, 2019

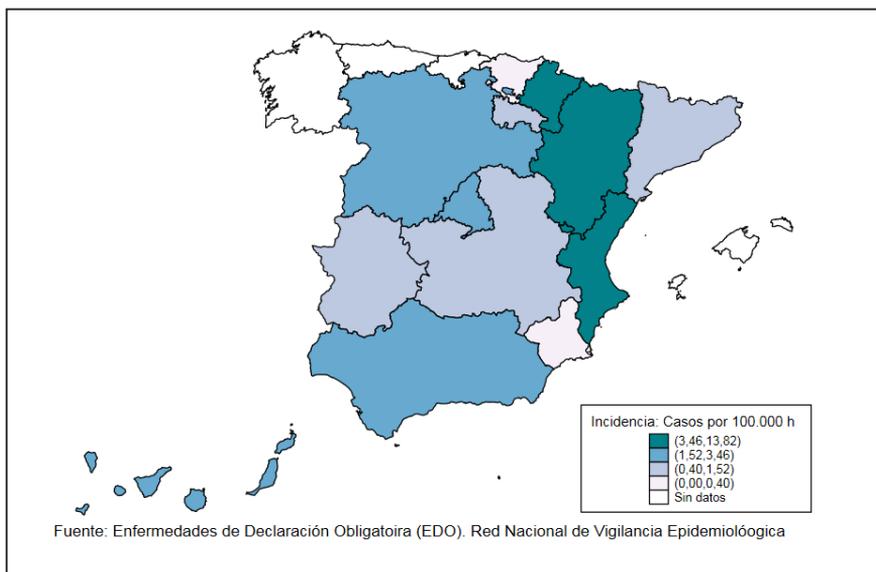
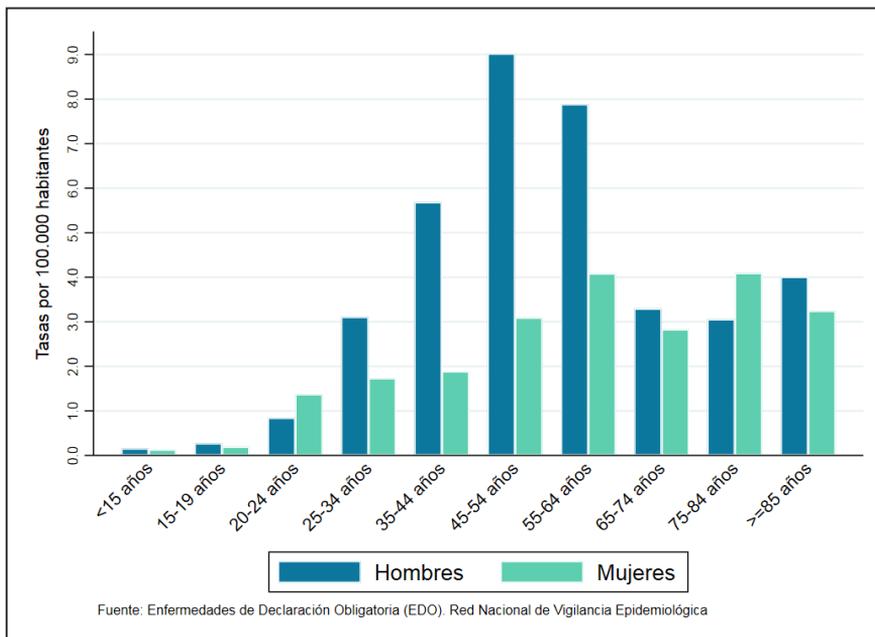


Figura 4. Tasa de incidencia por 100.000 habitantes de hepatitis C por de edad y sexo, 2019



En cuanto a la prevalencia de infección por VHC, se identifican variaciones de 0,1 a 5,9 % entre países europeos siguiendo un patrón de menor prevalencia en el norte y mayor en el sur²². En grupos de población con mayor riesgo es más elevada, con una prevalencia de entre 7 – 95,4 % en personas que se inyectan drogas, entre 0 y 4,7 % en HSH, 0,88 – 25 % en HSH con VIH y un 22,1 % en HSH que se inyectan drogas²³. El porcentaje de la transmisión atribuible al consumo de droga inyectable fue de 44 %, aunque fue menor para los casos agudos (40 %) que para los clasificados como crónicos (55 %). La segunda forma de transmisión fue la nosocomial (17 % de los casos agudos) seguido por HSH (15 %)²⁰. En España, la prevalencia en personas que se inyectan drogas se estimó en 66,6 % en 2018²³.

El 2º estudio de seroprevalencia realizado en España en 2017-2018 mostró, en población de 20 a 80 años, una prevalencia ponderada de Ac frente al VHC de 0,85 % (IC 95 %: 0,64 – 1,08 %), y una prevalencia ponderada de infección activa de 0,22 % (IC 95 %: 0,12 – 0,32 %). El genotipo más frecuente fue el 1b (41,18 %), seguido de 1a (23,53 %). La prevalencia de anticuerpos en hombres fue mayor que en mujeres (1,24 % frente a 0,46 %), siendo la diferencia estadísticamente significativa. La prevalencia de infección activa también fue mayor en hombres que en mujeres (0,35 % frente a 0,08 %), siendo

cercana a la significación. La prevalencia de anticuerpos aumentó con la edad. La mayoría de los casos se encontraron en personas mayores de 50 años (nacidas antes de 1968), especialmente entre 50 – 59 años (cohortes de nacimiento 1967-1958). De los casos con enfermedad activa, el 29,4 % carecían de información previa documentada sobre la infección por VHC, es decir, no tenían diagnóstico previo. De los pacientes en los que se detectó infección pasada por VHC, en el 52,4 % de los casos constaba información sobre tratamiento previo para VHC⁷.

La prevalencia de Ac y de infección activa es mayor entre las personas que refieren al menos uno de los factores de riesgo de transmisión hemática (63,6 %), siendo el más frecuente la acupuntura con aguja, tatuajes o infiltraciones (32 % de los encuestados)⁷.

Población con mayor susceptibilidad. Cohortes de población

En 2012, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americanos afirmaron que un 75 % de las personas con infección por VHC nacieron entre 1945 y 1965, con una prevalencia de Ac anti-VHC de 3,25 %^{9,24}. En 2013, la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomendó el cribado con un nivel de recomendación B a esta cohorte de población, coincidiendo con la aprobación de sofosbuvir y simeprevir en 2013, fármacos que conseguían cifras de respuesta virológica sostenida (RVS) de hasta 99 % después de 8 a 12 semanas de tratamiento²⁴.

Un ensayo clínico (EE.UU, 2018) en el que comparó el cribado de esta cohorte de población con la práctica habitual mostró esta práctica entre 2,6 y 8 veces más efectiva en la identificación de personas con VHC previa o actual²⁵.

En 2018, la *American Association for the Study of Liver Diseases* y la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomendaron el cribado universal a toda mujer embarazada excepto en lugares donde la prevalencia fuese inferior a 0,1 %⁹.

Las poblaciones con mayor riesgo de infección por VHC se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4. Exposiciones de riesgo en los que está indicado el cribado del VHC en España

Consumo de drogas por vía inyectada y/o inhalada
Relación sexual de riesgo
Pareja sexual con infección activa por el VHC o con consumo activo de drogas inyectadas
Co-infección por el VIH y/o VHB
Tatuajes y/o procedimientos estéticos y similares realizados con instrumental punzante sin las debidas precauciones de seguridad
Exposición laboral al VHC
Ingreso en unidades de hemodiálisis crónica
Intervenciones sanitarias invasivas realizadas en lugares sin las medidas de seguridad adecuadas, como intervenciones quirúrgicas con material no esterilizado antes de 1975 o la recepción de productos sanguíneos o hemoderivados antes de 1990
Recién nacidos/as de madres con infección por el VHC
Ingreso en centros penitenciarios
Procedencia de países con prevalencia de infección por el VHC media o alta
VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH; virus de la inmunodeficiencia humana
Tomado de la Guía de cribado de infección por el VHC del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2020 ⁴²

Carga de la enfermedad. Mortalidad y morbilidad

Según la OMS, en el mundo en el año 2019, 290.000 personas murieron por causas relacionadas con la hepatitis C (Tabla 3).

El número de muertes atribuibles a VHC en España en 2006, tras aplicar la fracción atribuible para VHC estimada para cada código de CIE-10 seleccionado (para cirrosis 40-50 % y para carcinoma hepatocelular 60 – 70 %), estuvo en un rango de 3.873 a 4.464 defunciones, similares a las registradas en el año 2000. Esta mortalidad equivale al 1 – 1,2 % de la mortalidad en España por todas las causas en ese año (371.478 defunciones). La distribución por sexo y edad mostró que el 68 % de la mortalidad estimada correspondía a hombres y el 32 % a mujeres. El 81-82 % de los fallecimientos por cirrosis en hombres y el 97 % en mujeres, se produjeron con 50 años o más. En cuanto a las muertes por carcinoma hepatocelular, el 70 % en hombres y el 88 % en mujeres corresponden a mayores de 64 años²⁶. Cuando se consideraron solo los códigos de la CIE-10 que específicamente se refieren a VHC, ocupó la tercera posición en causa de muerte por enfermedades infecciosas en hombres por detrás de la septicemia y SIDA, y la segunda en mujeres²⁶.

La hepatitis crónica por VHC ha sido hasta ahora la causa principal de cirrosis hepática, de cáncer de hígado (70 – 80 %) y de trasplante hepático en España (50 %)⁷.

No tenemos información suficiente para cuantificar la influencia de los agentes antivirales de acción directa, introducidos en 2012, en la disminución de la mortalidad, pero sí disponemos de datos que nos proporcionan información indirecta sobre evolución de estas variables desde antes de disponer de estos tratamientos. En un estudio publicado en 2021 se calculó la mortalidad por VHC en la población general en España durante los periodos

2001-2014 y 2015-2018. En la primera etapa, previa a la implementación del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en 2015, la tasa de mortalidad estandarizada por edad (población europea de 2013) fue 20,3 por millón de personas-año [IC 95 %: 20 – 20,7], mientras que en el periodo posterior fue 10,8 [IC 95 %: 10,3 – 11,3]^a.

Los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) se estimaron en 81.359 AVAD en 2006 sin tener en cuenta consideraciones sociales (tasa de descuento y peso por edades) y 43.225 cuando se consideraron. Esta carga correspondería en 71 – 73 % a hombres y se debe principalmente a cirrosis y en segundo lugar a carcinoma hepatocelular. En relación a la población española en ese año, la tasa de AVAD fue de 90,8 por 100.000 habitantes teniendo en cuenta consideraciones sociales²⁶. La carga de enfermedad por VHC, teniendo en cuenta todas las cirrosis y carcinoma hepatocelular atribuibles al VHC, lidera la carga de enfermedad por enfermedades transmisibles en España en 2006, algo superior a la del SIDA. Los años de vida perdidos son el responsable del 90 % de la carga de enfermedad²⁶. No disponemos de datos posteriores.

Según datos de la OMS, la carga de enfermedad en Europa en 2016 fue de 2 AVAD para la hepatitis C aguda, 540 AVAD para el cáncer hepático secundario a VHC y 1036 AVAD para cirrosis secundaria a VHC. Además, la enfermedad causa comorbilidades adicionales a las relacionadas con el hígado, como depresión, diabetes mellitus y enfermedad crónica renal (Tabla 5)¹⁷.

La OMS ha reconocido a la infección por VHC como un problema de salud pública mayor¹⁷. Por ello, en mayo de 2016, la 69ª Asamblea Mundial de la Salud propuso la eliminación de la hepatitis viral como reto de salud pública para 2030. La eliminación se define como una reducción de un 90 % en infecciones crónicas nuevas y una reducción del 65 % en la mortalidad comparado con las cifras de 2015. Para ello se proponen medidas de prevención que introduzcan nuevos componentes como pruebas diagnósticas y tratamiento. La eliminación de la infección por VHC como amenaza a la salud pública requiere el diagnóstico del 90 % de los infectados y el tratamiento del 80 % de los diagnosticados¹⁷. Para adaptar la estrategia global a cada región, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó en 2015 el Plan Estratégico para el Abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)¹⁸.

^a Politi J, Guerras JM, Donat M, Belza MJ, Ronda E, Barrio G, et al. Favorable impact in hepatitis C-related mortality following free access to direct-acting antivirals in Spain. *Hepatology*. 2021;1-10. doi: 10.1002/hep.32237

Tabla 5. Carga de enfermedad medida en AVAD OMS 2016

	Global	Región Europa
Hepatitis C aguda	104	2
Cirrosis secundario a VHC	6870	1036
Cáncer hepático secundario a VHC	2752	540

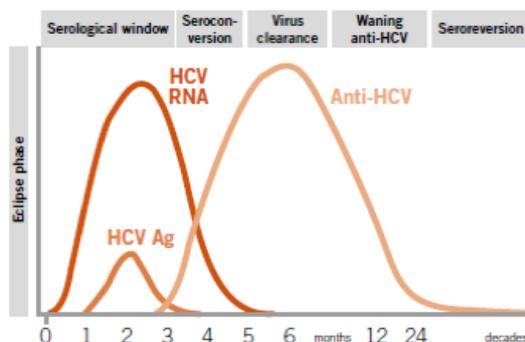
Fuente: OMS 2018¹⁷

Periodo de latencia detectable

La infección aguda se define como la presencia de marcadores de infección por VHC en los 6 meses siguientes a la exposición siendo previamente negativo, y se caracteriza por la aparición de ARN VHC, Ag core VHC (Ag p22), seguido de la aparición de Ac que pueden o no estar asociados con la desaparición de carga viral¹². Los Ac contra VHC se desarrollan como parte de la infección aguda y persisten durante toda la vida. La infección aguda es generalmente asintomática y sólo en muy raras ocasiones pone en peligro la vida del paciente. La eliminación del virus se produce durante los 6 primeros meses en el 15-45 % de los infectados en ausencia de tratamiento, mientras que en los 55-85 % restantes, la infección se cronifica (Figura 5)¹².

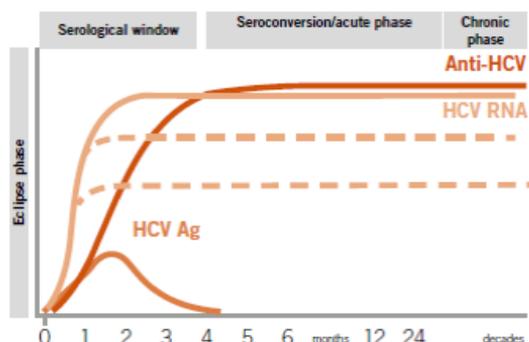
El curso exacto de los marcadores virológicos e inmunológicos de la infección por VHC no está bien definido, especialmente durante los primeros meses de la infección, debido a la diferencia en la respuesta inmune de cada persona, las propiedades específicas del virus y a los diferentes métodos utilizados para la detección de marcadores VHC¹².

Figura 5. Marcadores virológicos e inmunológicos en la resolución espontánea de la infección por VHC



Existe un periodo de ventana de unas 4 semanas durante el cual los Ac frente a VHC son indetectables. Este periodo podría acortarse mediante la utilización de métodos que incluyan la detección directa de cAg VHC (50 – 60 días) (Figura 6)¹².

Figura 6. Marcadores virológicos e inmunológicos de la infección crónica por VHC



Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas

No se dispone de una vacuna efectiva contra la hepatitis C y tampoco se dispone de profilaxis pre o postexposición. Las opciones de tratamiento prenatal y/o profilaxis postexposición antiviral infantil podrían estar disponible para la prevención de la transmisión perinatal¹⁹.

Las medidas de prevención de la infección VHC se basan en la reducción del riesgo de exposición al virus. Con frecuencia, las infecciones que se producen en el ámbito sanitario son principalmente por inadecuados procedimientos de control de la infección¹². Por ello, se puede frenar la transmisión del VHC en entornos de atención de salud mediante la aplicación estricta de precauciones universales en todas las intervenciones médicas invasivas, la promoción de las medidas de seguridad de las inyecciones y la garantía de un suministro de productos sanguíneos en forma segura²⁷. De igual forma, al asegurar el acceso a dispositivos de inyección estériles en drogodependientes es posible evitar y controlar las epidemias de VHC como parte de un conjunto integral de intervenciones para la prevención, tratamiento y atención del VIH, las hepatitis víricas y otras infecciones transmitidas por la sangre entre los consumidores de drogas inyectables²⁷. Sin embargo, la cobertura mundial de los programas de reducción de daños para los consumidores de drogas inyectables, incluidos los programas de distribución de agujas y jeringas, no llega al 10 %²⁷.

Descripción de la prueba de cribado

Prueba simple y segura

La prueba de cribado ha sido habitualmente la detección de Ac anti-VHC seguido de la prueba de confirmación mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR). Actualmente este tipo de pruebas se está abandonando por la incorporación del diagnóstico en un solo paso (ver más adelante).

Los principales métodos para la detección de Ac anti-VHC son mediante ELISA y las pruebas rápidas por inmunocromatografía que permiten la identificación de anticuerpos virales²⁸. Para confirmar la presencia de estos Ac y descartar falsos positivos se realiza la prueba de inmunotransferencia con antígenos recombinantes del VHC (RIBA), que permite conocer la especificidad antigénica de los Ac antivirales. Estos Ac se generan durante la primoinfección y permanecen en el suero del paciente tanto en los que han eliminado el virus como en los que desarrollan una infección crónica. Por ello, no permiten diferenciar entre infección pasada (resuelta) o presente (infección aguda o crónica)²⁶.

Prueba válida, fiable y eficiente

En población con mayor riesgo (alta prevalencia) los Ac anti-VHC tienen una sensibilidad superior a 90 % y el número necesario a cribar para detectar un caso es menor a 20 (fuerza de la evidencia baja). La validez diagnóstica permanece alta en poblaciones de baja prevalencia, aunque el número necesario a cribar aumenta²⁹.

Las pruebas serológicas han evolucionado con el tiempo mejorando su sensibilidad y especificidad. En la actualidad, todas las marcas comerciales poseen diferentes mezclas de antígenos y son considerados de "tercera generación". Incluyen antígenos derivados de la nucleocápside (c22-3), de la región no estructural NS3/NS4 (c33-c, c100-3, C200) y de alguna parte de NS5. Con el empleo de estas pruebas se ha acortado el período de ventana de las primoinfecciones a unas 4 semanas y, en el 80 % de los casos, el paciente es seropositivo en la cuarta semana del comienzo de la enfermedad³⁰.

Un resultado positivo indica exposición al VHC. En la mayoría de los casos en pacientes no tratados, se correlaciona con la presencia de ARN del VHC en la sangre, por lo que es un marcador de alto valor predictivo de infección viral. Esto es especialmente cierto sobre todo en presencia de títulos elevados de anticuerpos obtenidos con ciertas marcas comerciales de ELISA. También puede indicar exposición pasada y curada en un 20-25 % de los casos³⁰.

Anti-VHC totales²⁸

- **ELISA:** los diferentes métodos ELISA permiten el cribado en población con mayor riesgo y se consideran la prueba inicial en el diagnóstico de la hepatitis por VHC. Los de tercera generación alcanzan una sensibilidad y especificidad mayor del 99 % y casi equivalente entre los disponibles. Las más rápidas son útiles en poblaciones con mayor riesgo o con mayor exposición, pueden cursarse tanto en saliva como en sangre y realizarse en la consulta ambulatoria o en servicios de urgencias en función de su disponibilidad³¹. Existe la posibilidad de aparición de falsos negativos en pacientes hemodializados o en inmunodeprimidos y de falsos positivos en afectados de hepatitis autoinmune o con hipergammaglobulinemia, niveles normales de transaminasas y sin factores de riesgo para la hepatitis C^{31,32}. Se empiezan a detectar a partir de las 2-8 semanas tras la infección aguda, están presentes hasta 5 años después de la curación y persisten toda la vida en la infección crónica, por tanto no distinguen la infección aguda de la pasada. Su presencia solo indica contacto con el virus y su ausencia en una determinación puntual tampoco excluye totalmente la infección³³.
- **Inmunotransferencia:** los métodos de inmunotransferencia con antígenos recombinantes (RIBA) son más específicos que los de cribado para la detección de este anticuerpo, pero no se recomiendan de forma rutinaria. Pueden dar falsos negativos en pacientes inmunodeprimidos o cuando la infección se ha resuelto y disminuye el título de anticuerpos. Tampoco distingue de forma definitiva la infección actual de la pasada. Se desconoce el significado real de los anti-HCV IgM, a pesar de que es más frecuente en la infección aguda también pueden estar presentes hasta en el 70 % de la crónica³². No se considera un marcador útil en el diagnóstico diferencial de ambas situaciones y solo algunos autores apuntan alguna utilidad en la identificación de la infección aguda si se realiza una determinación seriada en tres veces desde el quinto día hasta el decimoquinto del inicio de los síntomas^{34,35}.

La USPSTF³⁶ encontró que las pruebas de cribado tienen una sensibilidad de 94 % y una especificidad de 97 %. La revisión realizada por la USPSTF²⁹ en 2013 recuperó 5 estudios de baja calidad metodológica en los que las estrategias de cribado dirigidas a población con múltiples factores de riesgo estuvieron asociadas a sensibilidades de más de 90 % con un número necesario a cribar para identificar un caso de infección por VHC menor a 20. Un nuevo estudio retrospectivo recuperado en la actualización publicada en 2020³⁶, comparó el rendimiento del cribado basado en población con mayor

riesgo o mayor exposición frente al cribado de una cohorte de población. Los resultados mostraron que aplicando adecuadamente el cribado basado en factores de riesgo se podría cribar a un 24,7 % de la población general e identificar al 82 % de la población expuesta al VHC, con un número necesario a cribar de 14,6. Con la estrategia de la cohorte poblacional se cribaría al 45 % de la población general identificando al 76 % de la población expuesta, obteniendo un número necesario a cribar de 28,7.

Prueba aceptable

Para la detección de Ac anti-VHC se utilizan plataformas de diagnóstico automatizadas que permiten un gran volumen de muestras. También existen técnicas rápidas que pueden ser de utilidad en determinados escenarios de grupos específicos de pacientes, particularmente en pacientes con alto riesgo de reinfección como usuarios de drogas por vía parenteral y HSH³⁷.

Según una revisión sistemática³⁸, los resultados de 12 estudios mostraron que las pruebas de detección de Ac fueron aceptables como primer paso en el programa de cribado. Los estudios evaluaron las preferencias y valores de los pacientes sobre la decisión de someterse al cribado de la infección por VHC, mediante encuestas descriptivas estructuradas (n = 9), entrevistas semi-estructuradas (n = 2) o ambos (n = 1). Se incluyeron entre 30 y 1012 participantes a los que se les preguntaron sobre sus preferencias sobre el cribado de hepatitis C basado en sus experiencias en el actual estudio, en pruebas de cribado realizadas previamente o en un cribado hipotético.

Los participantes fueron tanto población general como cohortes de pacientes nacidos entre 1945 y 1965, así como población con factores de riesgo. Sobre la calidad de estos trabajos, en ninguno de ellos se recogió la validez o reproducibilidad de los cuestionarios usados. Tampoco estuvo garantizada la generalización de los resultados ya que no se incluyeron personas sin acceso regular a los servicios sanitarios o los que no aceptaron ser cribados. Nueve de los 12 estudios recogieron no tener conflicto de interés³⁸.

Descripción del diagnóstico de confirmación y tratamiento

Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento

Diagnóstico

El diagnóstico de confirmación es la realización de una determinación de ARN vírico, por técnicas de PCR, para detectar la presencia de viremia y clasificar la infección como activa o no. Además, de forma ideal, se debe identificar el genotipo del virus y el estadio de fibrosis, ambos útiles para orientar las decisiones clínicas⁷. Se han desarrollado estrategias de abordaje terapéutico sin genotipado que podrían simplificar el proceso en caso necesario. Para la determinación y cuantificación del genoma viral (ARN del VHC) se requieren técnicas de biología molecular que se han desarrollado de forma muy notable en los últimos años: PCR en tiempo real, más sensible y específica que la PCR convencional y considerada la técnica de elección en la actualidad, así como los test de captura híbrida de las secuencias del ADN o del ARN^{33,34}. Para la identificación de los genotipos del VHC, las técnicas más utilizadas son los análisis de secuencia genómica viral, que también permiten detectar las mutaciones que condicionan las resistencias a los fármacos antivirales²⁸.

Los marcadores necesarios en el diagnóstico de infección por el virus C son: los anticuerpos totales (anti-VHC), la cuantificación del ARN del virus (ARN-VHC), el genotipo y antígeno del *core* del VHC. A pesar de la generalización de las técnicas de diagnóstico en un solo paso, algunos autores plantean la posibilidad de considerar el diagnóstico en un solo paso utilizando los métodos de detección del antígeno del *core* del VHC o del ARN-VHC solo en población con mayor riesgo (por encima del 70 % de posibilidades de infección)²⁸.

- **ARN-VHC:** su determinación está indicada tras obtener un resultado positivo en las pruebas de detección de anticuerpos anti-VHC. El método de elección para identificarlo y cuantificarlo es la PCR en tiempo real, con una sensibilidad del 94,35 % y especificidad del 97,9 %. Se puede detectar desde la primera semana del inicio de la infección (cerca de un mes antes de la aparición de los anticuerpos anti-VHC) y sus niveles suelen permanecer estables con el tiempo y permiten el diagnóstico de la hepatitis C crónica si persisten tras los 6 meses de la infección. También confirma la infección activa y por tanto

replicación del virus. Su presencia junto con el anti-VHC no permite diferenciar si se trata de una hepatitis aguda o una exacerbación aguda de una hepatitis crónica. Su ausencia en una determinación puntual tampoco descarta infección por la propia variabilidad de la viremia y se recomienda realizar una confirmación posterior²⁸.

- **VHC-cAg: Antígeno del core o proteína de la nucleocápside del VHC:** su determinación se realiza con métodos de inmunoanálisis que pueden identificar el antígeno antes que la aparición de los anti-VHC en las dos primeras semanas de la infección aguda, con una sensibilidad diagnóstica del 80 – 99 % y una especificidad cercana al 100 %. Si se confirma su presencia, permite diagnosticar la infección activa sin necesidad de recurrir a las técnicas de análisis molecular. Los niveles de este antígeno se correlacionan con los del ARN-VHC en pacientes con infección crónica²⁸.
- **Diagnóstico en un solo paso:** consiste en la determinación en un solo paso de Ac y viremia en una misma muestra que disminuiría el tiempo de acceso al tratamiento. Según una encuesta realizada en 2019 dirigida a hospitales generales españoles con ≥ 200 camas, el 89 % de los centros lo utilizaban, frente al 31 % en el año 2017^b.

Posteriormente, las actuales guías de práctica clínica recomiendan pruebas sanguíneas o elastografía transitoria hepática como opciones no invasoras a la biopsia para evaluación de la severidad de la fibrosis hepática³⁶.

Tratamiento

Desde mayo de 2018, la *Food and Drug Administration* (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han aprobado 13 agentes antivirales de acción directa (AAD) de 4 clases y varias combinaciones de dosis para el tratamiento de la hepatitis C (Tabla 6)¹⁷. Los AADs están en el mercado desde 2013, de forma que no hay ensayos disponibles que comparen resultados en salud de personas con infección VHC tratados en estadios iniciales comparado con las tratadas en estadios avanzados. La OMS, en su guía de práctica clínica, evaluó el beneficio del tratamiento en todas las personas infectadas, independientemente del estado de la enfermedad hepática en el que se encontraran, recomendando ofrecer el tratamiento a todas las personas mayores de 12 años con diagnóstico de infección por VHC (grado de recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)¹⁷. El tratamiento con AADs conduce a una alta tasa de RVS en la infección

^b Crespo J, Lázaro P, Blasco AJ, Aguilera A, García-Samaniego J, Eiros JM, et al. Diagnóstico en un solo paso de la hepatitis C en 2019: una realidad en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2021;39(3):119-126. doi: 10.1016/j.eimc.2020.03.004.

crónica por VHC, generalmente por encima del 90 % excepto para la mayoría de los pacientes en estadios avanzados de cirrosis y personas infectadas por el genotipo 3. Las guías de práctica clínica europeas³⁹ recomiendan que todos los pacientes con enfermedad hepática crónica por VHC deberían considerarse para terapia con AAD sin estar condicionado por el estadio de la enfermedad⁴⁰.

Según una revisión sistemática publicada en 2017, personas infectadas por VHC con una RVS tuvieron una reducción de la incidencia de hepatocarcinoma de 80 %, una reducción de la mortalidad relacionada con el hígado de un 87 % y un 75 % de reducción de mortalidad por todas las causas, comparado con las personas que no tuvieron RVS. Del mismo modo, la RVS reduce la mortalidad extrahepática¹⁷.

Los componentes clave para la estrategia de eliminación de la hepatitis C serían el impacto del tratamiento individual, los efectos indirectos en la reducción de la transmisión comunitaria, la realización de pruebas y la derivación de los pacientes para administración de tratamiento⁴⁰.

Antes de comenzar el tratamiento es conveniente evaluar el riesgo de efectos adversos en función de su historia clínica, y tratamientos concomitantes¹⁷. Además, en 2016, la OMS recomendaba una evaluación del consumo de alcohol antes de iniciar el tratamiento y evaluación de la fibrosis usando pruebas no invasivas. Esta información les permitiría a los clínicos decidir la combinación de fármacos y su duración en función de la presencia o ausencia de cirrosis¹⁷.

Tabla 6. Agentes antivirales de acción directa según su clase

Inhibidores de la proteasa NS3/4A	Glecaprevir Voxilaprevir Grazoprevir Paritaprevir Boceprevir Telaprevir Asunaprevir
Inhibidores de la NS5A	Daclatasvir Velpatasvir Ledipasvir Ombitasvir Pibrentasvir Elbasvir
Inhibidores de la proteína polimerasa NS5B (análogo de nucleósido)	Sofosbuvir
Inhibidores polimerasa NS5B (no análogo a nucleósido)	Dasabuvir

Combinaciones pangenotípicas son aquellas combinaciones de AAD que alcanzan alta eficacia sobre los genotipos mayores del VHC, eliminando la necesidad del genotipado por lo que se simplificaría el proceso terapéutico y reduciría costes (Tabla 7)¹⁷. La OMS recomienda el uso de regímenes

pangenotípicos para el tratamiento de pacientes infectados por VHC mayores de 18 años (recomendación condicional, moderada calidad de la evidencia).

En **pacientes sin cirrosis** podrían indicarse los siguientes regímenes pangenotípicos:

- Sofosbuvir/velpatasvir: 12 semanas.
- Sofosbuvir/daclatasvir: 12 semanas (actualmente no autorizado para su comercialización en Europa).
- Glecaprevir/pibrentasvir: 8 semanas.

Para adultos **con cirrosis compensada**, podrían usarse las siguientes combinaciones:

- Sofosbuvir/velpatasvir: 12 semanas.
- Glecaprevir/pibrentasvir: 12 semanas.
- Sofosbuvir/daclatasvir: 24 semanas (12 semanas donde la prevalencia del genotipo 3 es < 5 %).

En **adolescentes de entre 12-17 años** o con peso de al menos 35 kg e infección crónica, los tratamientos recomendados sería (recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia):

- Sofosbuvir/ledipasvir: 12 semanas en genotipos 1, 4, 5 y 6.
- Sofosbuvir/ribavirina: 12 semanas en genotipo 2.
- Sofosbuvir/ribavirina: 24 semanas en genotipo 3.

Tabla 7. Combinaciones pangenotípicas

	Aprobación	Indicaciones	Tasa RVS
Sofosbuvir/velpatasvir	FDA y EMA (2016)	Genotipos 1-6 Coinfección VHC/VIH Tratados con terapia de sustitución opioides Cirrosis compensada o descompensada	96 % (92 – 100 %) 89 % (85 – 93 %)*
Glecaprevir/pibrentasvir	FDA y EMA (2017)	Genotipos 1-6 Cirrosis compensada	94 % (89 – 100 %)
Sofosbuvir/daclatasvir	FDA (2015) y EMA (2014). Desde 2019 no autorizada en Europa	Genotipo 1-4 Enfermedad hepática descompensada Trasplante renal Coinfección VHC/VIH	92 %
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	EMA (2017)	Como re-tratamiento cuando fallan AAD	91 % – 98 % [†]

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drugs Administration; ND: datos no disponibles; RVS: respuesta virológica sostenida

*Para genotipo 3; † Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (Vosevi®) en hepatitis C [internet]. Madrid: AEMPS, 2018 [acceso 13/12/2021]. URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir-Vosevi-hepatitisC.pdf?x25274>

Existen pocas contraindicaciones para su uso junto con otros fármacos, son tratamientos bien tolerados con pocos efectos adversos, por los que la monitorización rutinaria de la toxicidad se limitaría al inicio y final del tratamiento¹⁷.

No hay datos sobre la seguridad y eficacia de los AAD durante el embarazo, por lo que no se recomienda a las mujeres embarazadas^{17,36}. Sin embargo, la identificación de la infección por VHC durante el embarazo facilitaría las decisiones sobre el manejo del parto y periodo perinatal y podría reducir el riesgo de transmisión³⁶.

Según los últimos datos disponibles en España, desde el 1 de enero de 2015 al 31 de marzo de 2021 se han tratado 148.515 pacientes^c, y se ha obtenido una efectividad terapéutica del 95,52 % a las 8 – 12 semanas de tratamiento¹⁸.

Tratamiento en fase presintomática

Se estima que los AAD pueden curar más del 95 % de los pacientes con VHC en un periodo de entre 8-12 semanas de tratamiento, lo que reduciría el riesgo de muerte por cáncer de hígado y cirrosis y la morbilidad causada por la infección crónica⁷. Sin embargo, estos resultados se basan en pacientes sintomáticos, quienes, por definición, no son la población diana en los programas de cribado⁴¹.

Aunque hay estudios que sugieren que podrían alcanzarse mayores tasas de RVS con 12 semanas de tratamiento en pacientes con estadios iniciales de fibrosis (F0-F2) frente a estadios avanzados (F3-F4), el análisis de los datos *post hoc* de estos datos obligan a interpretarlo como hipótesis hasta obtener resultados que impliquen seguimiento suficiente para evaluación del riesgo de ocurrencia de carcinoma hepatocelular después de alcanzar la RVS⁴¹.

Una revisión sistemática de la OMS¹⁷ evaluó la seguridad y eficacia de varios regímenes de tratamiento aprobados por FDA y EMA. En los pacientes sin cirrosis, estos fueron algunos de sus resultados (Tabla 7):

- Sofosbuvir/velpatasvir: tasa resumen de RVS fue superior a 96 % (92 – 100 %) para los 6 genotipos principales, excepto para el 3 (tasa de RVS: 89% [85 – 93%]).
- Glecaprevir/pibrentasvir: tasa de RVS superior a 94 % (89 – 100 %) para los 6 genotipos.

^c Secretaría de Estado de Sanidad. Ministerio de Sanidad. Número de pacientes que inician tratamiento para hepatitis C crónica con antivirales de acción directa [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021[acceso 13/12/2021]. URL: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Pacientes_Tratados_Hasta_31_03_2021.pdf

- Sofosbuvir/daclatasvir: tasa de RVS superior a 92 % para los genotipos 1, 2, 3 y 4. Para los genotipos 5 y 6, menos frecuentes, la tasa de RVS fue 88 % y 94 %, respectivamente.

Los AADs no han sido aprobados para su uso en niños menores de 3 años. En 2017, ledipasvir/sofosbuvir fue el primer AAD aprobado para su uso en personas entre 12 y 17 años. En 2019, glecaprevir/pibrentasvir se aprobó para pacientes mayores a 12 años y ledipasvir/sofosbuvir en mayores ≥ 3 años⁹.

Atención sanitaria habitual optimizada

En España, de acuerdo con el Real Decreto 1030/2006, el cribado del VHC en poblaciones que presentan exposiciones de riesgo es una actividad considerada dentro de la cartera común de servicios⁴² (Tabla 4). Sin embargo, en la norma no se detallan los criterios de acceso en relación con la hepatitis C, por lo que los criterios aplicados varían en las diferentes comunidades dentro de los programas de cada servicio de salud⁴².

La realización de la prueba en ausencia de signos o síntomas de infección por VHC, es requisito de verificación obligatorio en los centros de transfusión para donación de sangre, células y tejidos y de trasplante de órgano⁴².

En 2013, la USPSTF cambió su recomendación sobre el cribado de la hepatitis C debido a la aparición de nueva evidencia sobre los nuevos antivirales, que consiguen alcanzar una RVS inmediata y mejora de resultados clínicos con pocos efectos adversos que se resuelven al finalizar el tratamiento³⁶.

Las recomendaciones de cribado de hepatitis C se centran en EE.UU. en personas nacidas entre 1945 y 1965 y en personas con factores de riesgo para la infección. Los CDC, en 2012, recomendaron la realización del cribado a los adultos nacidos entre 1945 y 1965 ya que en este grupo se registraba cerca del 75 % de los casos de infección por VHC en EE.UU., así como un incremento del riesgo de morir por carcinoma hepatocelular⁴³. Otras guías coinciden con la recomendación de cribado etario, aunque solo condicionada a las circunstancias epidemiológicas locales (Tabla 8).

Por otro lado, los CDC y *the American College of Obstetricians and Gynecologists* recomiendan ofrecer el cribado a mujeres embarazadas con factores de riesgo³⁶ (Tabla 8).

Los cribados basados en población con mayor riesgo o mayor exposición se asociaron a sensibilidades de más de 90 % con menos de 20 pacientes a cribar para identificar un caso de infección por VHC. Un estudio comparó el rendimiento diagnóstico del cribado basado en grupos con mayor riesgo frente al cribado de una cohorte de población. Si el cribado de grupos con mayor riesgo se desarrollaba correctamente, podría identificar un 82 % de la

población expuesta a VHC, con un número necesario a cribar de 14,6. En el otro caso, se identificaría un 76 % con un número necesario a cribar de 28,7³⁶.

La revisión sistemática realizada por la USPSTF no recuperó ningún estudio que evaluara el rendimiento de la prueba de cribado realizada una sola vez frente a la opción de repetirla ni el rendimiento de estrategias de cribado en diferentes grupos con mayor riesgo³⁶.

Tabla 8 Cribado de la infección por virus de la hepatitis C. Recomendaciones de diferentes organismos

	Ministerio Sanidad 2020 ¹²	CDC y AASLD-IDSa 2020 ³⁶	OMS 2017 ¹²	ECDC 2018 [*]
Población general	No	No	Cuando la seroprevalencia de Ac VHC sea $\geq 2\%$ o $\geq 5\%$ Recomendación condicional Baja calidad de la evidencia	Podría considerarse una opción en función de la epidemiología
Cohorte de nacimiento	No	Cohorte nacida entre 1945 y 1965	Por posible exposición a productos sanguíneos sin un adecuado control Recomendación condicional Baja calidad de la evidencia	Podría considerarse una opción en función de la epidemiología
Población con exposición y conductas asociadas a mayor riesgo de infección	Sí	Sí	Sí Recomendación fuerte Baja calidad de la evidencia	Sí

AASLD-IDSa: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America; CDC: The Centers for Disease Control and Prevention; ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control; OMS: Organización Mundial de la Salud

* European Centre for Disease Prevention and Control. Public health guidance on HIV, hepatitis Band C testing in the EU/EEA – An integrated approach. Stockholm: ECDC; 2018

Justificación

El virus de la hepatitis C produce enfermedad hepática aguda y crónica. De forma general, el 55 – 85 % de los infectados desarrolla la infección crónica, del cual el 15 – 30 % evoluciona a cirrosis hepática en un plazo de aproximadamente unos 20 años pudiéndose producir complicaciones graves como cirrosis descompensada y/o cáncer hepático¹⁷. En el mundo, se estima que hay entre 130 y 150 millones de personas que sufren la enfermedad crónica, y se producen hasta 700.000 muertes cada año como consecuencia de los daños hepáticos que produce el virus³⁸. En España, en 2017 se declararon 703 nuevos diagnósticos (131 casos crónicos) lo que supuso una tasa 0,3 por 100.000 habitantes. La mortalidad atribuible a la hepatitis C en 2006 fue de 3.873 a 4.464 defunciones, el 40 – 50 % de las defunciones por cirrosis hepática y el 60 – 70 % de las defunciones por carcinoma hepatocelular en dicho año. El componente de mortalidad potencialmente evitable mediante diagnóstico precoz y tratamiento, representa aproximadamente el 90 % de la carga de enfermedad. Su morbilidad es también debida en su mayor parte a cirrosis y en segundo lugar a carcinoma hepatocelular por hepatitis C. Los AVAD atribuibles a hepatitis C estarían en un rango de 40.619 a 45.831, liderando, junto al SIDA, la carga atribuible a enfermedades transmisibles en España en 2006²⁶. El PEAHC¹⁸ recomienda fomentar la realización de la prueba de hepatitis C en poblaciones con mayor probabilidad de padecer la infección. Sin embargo, con el desarrollo de las nuevas estrategias terapéuticas que permiten la eliminación del virus, se plantea la hipótesis de que el cribado de base poblacional podría aumentar los casos diagnosticados en etapas iniciales de la enfermedad, contribuyendo a realizar un tratamiento precoz de las personas infectadas evitando, de este modo, la progresión de la enfermedad hepática crónica y su contagio y transmisión.

Este informe de evaluación surge a petición de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad.

Objetivo

El objetivo del informe es valorar la seguridad, efectividad clínica y eficiencia del cribado poblacional de la hepatitis C para la reducción de la mortalidad y/o morbilidad.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿El cribado poblacional de la infección por el VHC es un procedimiento seguro, efectivo, –en términos de reducción de la mortalidad y/o morbilidad–, y eficiente?

Material y métodos

Tipo de estudio

En la elaboración de este informe se ha realizado una revisión sistemática de la literatura sobre seguridad, efectividad clínica y eficiencia del cribado poblacional de la hepatitis C para la reducción de la mortalidad y/o la morbilidad.

Para llevar a cabo dicha elaboración, se han seguido las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA para publicar revisiones sistemáticas y metaanálisis⁴⁴ y las recomendaciones metodológicas descritas en la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias, elaborada dentro del marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS⁴⁵.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Para la realización de este informe se ha llevado a cabo dos búsquedas bibliográficas, la primera para aspectos de eficacia y seguridad en las bases de referencias MEDLINE (mediante OVID), preMedLine (mediante PubMed), EMBASE, *Web of Science* y la *Cochrane Library* desde 2013 hasta septiembre de 2020 y la segunda para los aspectos de eficiencia económica en las bases de referencias MEDLINE (mediante OVID), preMEDline (mediante PubMed), la *Web of Science* y la web de INHATA hasta mayo de 2021.

Las estrategias utilizadas para cada una de las bases se muestran en el Anexo 1. También se buscó en la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), así como en sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, la plataforma de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud, la Organización Mundial de la Salud (OMS), *los Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* y *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

La búsqueda de la literatura se completó con una revisión secundaria de las referencias de los artículos obtenidos en las estrategias antes descritas.

Se revisaron los registros de ensayos clínicos de la Cochrane Library, el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>), el *Metaregister of Controlled Trials* (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) y el *International Clinical Trials Registry Platform* de la OMS (<http://www.who.int/trialsearch/Default.aspx>).

Selección de artículos relevantes

Los artículos relevantes que podían dar respuesta a los objetivos de eficacia y seguridad de este informe fueron seleccionados siguiendo los siguientes criterios de inclusión y exclusión establecidos *a priori*.

Los criterios de inclusión

- **Población:** población general adulta asintomática.
- **Intervención:** cribado de la hepatitis C.
- **Comparación:** con no cribar u otras estrategias de cribado.
- **Resultados:**
 - Seguridad.
 - Efectividad clínica medida como mortalidad/supervivencia y morbilidad.
 - Eficiencia: costes y otros aspectos económicos.

Los criterios de exclusión

- Estudios no originales: publicaciones como comunicaciones a congresos, protocolos, cartas, editoriales, comentarios, revisiones no sistemáticas y todas aquellas que no incluyeran datos originales sobre el tema revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, notas.
- Estudios con diseño series de casos.
- Estudios preclínicos realizados en animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma (diferente a inglés, español, italiano, portugués y francés).

La selección de los artículos ha sido realizada de forma independiente por dos revisores experimentados (ALM y MML) y en caso de dudas o discrepancias, estas se resolvieron por consenso.

La recuperación de varias revisiones sistemáticas recientes de alta calidad hizo que se decidiera realizar una actualización de la misma limitando la búsqueda a los artículos publicados a partir de febrero de 2019.

Para la valoración de los aspectos de eficiencia económica los criterios de selección se describen a continuación:

Criterios de inclusión

- **Población:** población general adulta asintomática.
- **Intervención:** cribado de la hepatitis C mediante pruebas serológicas.
- **Comparación:** con no cribar u otras estrategias de cribado.
- **Resultados:** costes, efectos, relación coste-efecto en términos de coste por caso detectado, coste por AVAC.

Evaluación de la calidad de los estudios y del riesgo de sesgos

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios.

Para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta AMSTAR 2⁴⁶. El riesgo de sesgos de los artículos originales se valoró mediante la herramienta ROBINS-1 para estudios de intervención no aleatorizados⁴⁷.

La calidad de la evidencia se ha valorado mediante los criterios GRADE⁴⁸ en aquellas variables de resultado en las que se ha podido hacer una síntesis cuantitativa, considerando todos los factores que pueden influir en dicha calidad.

La calidad de las evaluaciones económicas se midió mediante las once preguntas de la lista de comprobación propuesta por el grupo CASPe (*Critical Appraisal Skill Program* de España, disponible en www.redcaspe.org).

Extracción y síntesis de los resultados

Se ha realizado la extracción por pares de los principales resultados descritos en cada estudio y se han resumido en tablas de evidencia siguiendo un modelo desarrollado *a priori*. Los resultados se han presentado por variables para facilitar su lectura e interpretación. Las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de la población, así como de la intervención y el seguimiento. Variables específicas incluyeron indicadores de seguridad, respuesta clínica como la mortalidad y morbilidad, así como de eficiencia del programa de cribado poblacional.

La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa al no ser metodológicamente posible la síntesis cuantitativa.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda de revisiones sistemáticas en las diferentes bases de datos referenciales identificaron un total de 102 trabajos una vez eliminados los duplicados. Tras la lectura del título y el resumen de las referencias, se excluyeron 85 que no cumplían los criterios de inclusión establecidos y se seleccionaron 17 referencias para su lectura a texto completo. De estas, 6 correspondían a revisiones sistemáticas de aspectos económicos. Finalmente, solo se incluyeron 3 estudios que incluyeran resultados sobre efectividad clínica o seguridad en el informe, los restantes 8 estudios que fueron excluidos tras su lectura a texto completo (sus motivos de exclusión se detallan en el Anexo 2). Posteriormente se realizó la selección de estudios para actualizar la revisión sistemática con fecha de búsqueda más reciente. Se localizaron 507 referencias sin duplicados de los que 34 se seleccionaron para su lectura a texto completo. De ellos, solo uno cumplió los criterios de inclusión establecidos.

El esquema con el flujo de selección de referencias se muestra en la Figura 7 y 8.

Figura 7. Diagrama de flujo de selección de referencias para localización de revisiones sistemáticas

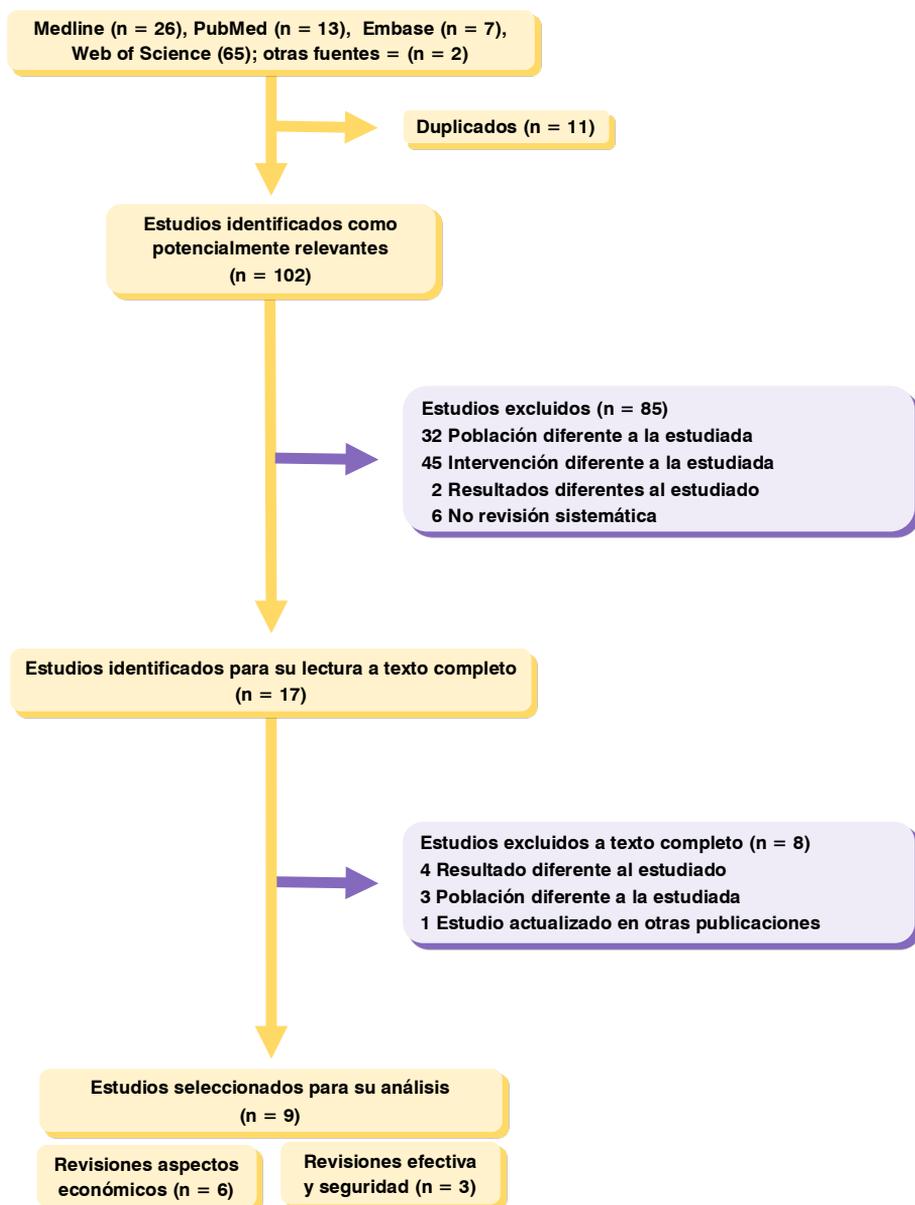
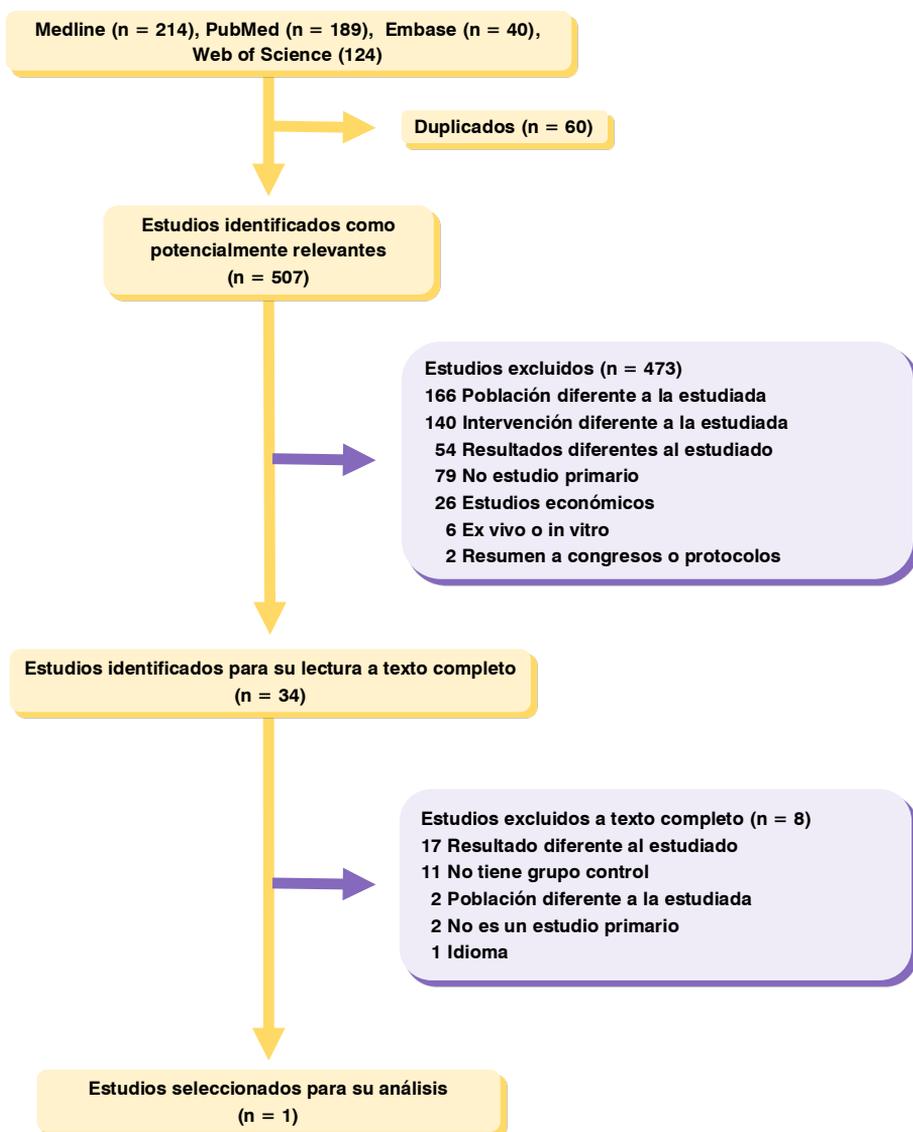


Figura 8. Diagrama de flujo de selección de referencias para actualización de la revisión sistemática



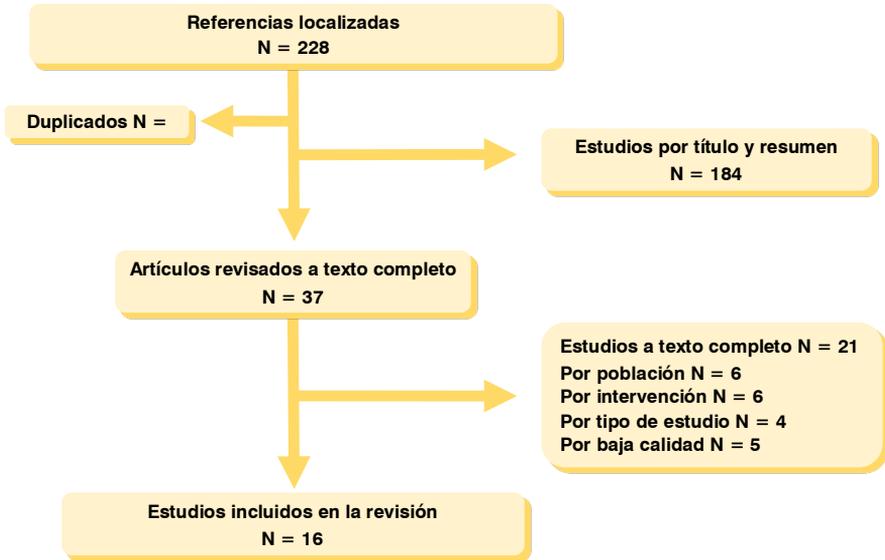
Resultados de la búsqueda sobre eficiencia

Inicialmente la búsqueda bibliográfica identificó un total de 228 referencias, con las estrategias de búsqueda descritas en el anexo 1. Se excluyeron siete referencias por encontrarse duplicadas. De las restantes 221 se excluyeron un total de 184 referencias, siendo excluidas por título y resumen. Un total de 37 artículos fueron revisados a texto completo, de los cuales 21 fueron excluidos, las causas de exclusión de cada uno se presentan en la de evaluaciones económicas del Anexo 2. Seis trabajos fueron excluidos por población; otros seis porque el tipo de intervención llevada a cabo era distinto al cribado población, y cuatro trabajos por el tipo de estudio realizado, no siendo evaluaciones económicas. La valoración de la calidad mediante la lista de comprobación de CASPe, compuesta por 11 preguntas permitió excluir otros 5 trabajos más por no cumplir los requisitos de las dos primeras preguntas (de carácter excluyente). Los resultados de esta valoración de la calidad obtenidos individualmente en cada evaluación económica, son presentados en el Anexo 2.

En la Figura 9, se presenta el diagrama de flujo del proceso de selección de las evaluaciones económicas.

Para sintetizar los resultados finales de la revisión sobre aspectos de eficiencia económica, se analizaron cada uno de los 16 artículos de manera individual, para ello se realizaron a modo resumen en primer lugar, una tabla descriptiva, donde se recogían los siguientes datos para cada estudio: año de publicación, país, poblaciones que fueron evaluadas, tipo de modelo, perspectiva del estudio, detalles del modelo como el horizonte temporal y la tasa de descuento; y tipo de moneda. A continuación, se elaboró una tabla resumen de los resultados más relevantes aportados por cada estudio donde se recogían los resultados de costes, los resultados de los efectos generados en la población, los resultados combinados de coste-efectividad cuando estaban disponibles y una muy breve conclusión aportada por los autores de cada trabajo.

Figura 9: Diagrama de flujo del proceso de selección de evaluaciones económicas



Descripción de la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad

Se han localizado 3 revisiones sistemáticas^{9,36,38} y un estudio original⁴⁹ posterior a las fechas de búsqueda de las revisiones sistemáticas.

Revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas seleccionadas fueron realizadas por dos organismos americanos, la *US Preventive Services Task Force (USPSTF)*³⁶ y los *CDC*⁹, y uno canadiense, *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*³⁸.

El objetivo común fue la evaluación de la seguridad y efectividad clínica en la reducción de la mortalidad y morbilidad, del cribado de la infección por VHC en adultos asintomáticos. Las revisiones americanas fueron actualizaciones de recomendaciones previas y tuvieron un segundo objetivo en el que se evaluó el cribado sobre mujeres embarazadas. Además, todos los estudios incluyeron aspectos económicos de coste-efectividad (Tabla 9).

Según la herramienta AMSTAR 2 para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas⁴⁶, los trabajos de la USPSTF³⁶ y el canadiense³⁸ fueron de calidad alta (Tabla 10, Anexo 3). Se realizaron sobre un tema claramente definido, donde se especificaron los objetivos, criterios de inclusión y resultados. La búsqueda se realizó en bases de datos adecuadas. La selección de artículos y extracción de la información se hizo por pares independientes. Los autores especificaron el uso de la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo y la síntesis cuantitativa de los resultados en caso apropiado³⁸. Sin embargo, ninguna de las revisiones pudo localizar estudios originales sobre la efectividad clínica del cribado de la hepatitis C en población general y la evaluación de la seguridad se limitó a un estudio de baja calidad. En la revisión de los CDC⁹, sin embargo, no se especificaron los motivos de exclusión de los artículos leídos a texto completo, no se pudo localizar un protocolo registrado antes de la realización de la revisión, así como tampoco se mencionó la evaluación del riesgo de sesgo o calidad de los trabajos incluidos. No obstante, no se recuperaron estudios que evaluaran resultados de mortalidad, morbilidad o calidad de vida, por lo que incluyeron resultados intermedios.

Tabla 9. Descripción comparativa de las revisiones sistemáticas

Características	Chou 2020 ³⁵	CADTH 2017 ³⁸	CDC 2020 ⁹
País	EE.UU.	Canadá	EE.UU.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad clínica en la reducción de la morbilidad, mortalidad y calidad de vida en adultos y adolescentes • Efectividad en embarazadas para la reducción de riesgo de transmisión vertical • Efectividad de los métodos de cribado basados en factores de riesgo o prevalencia en resultados clínicos • Seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad clínica en la reducción de la morbilidad, mortalidad y calidad de vida • Preferencias y valores de los pacientes en cuanto al cribado • Seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectividad clínica en la reducción de la morbilidad y mortalidad • Efectividad en embarazadas para en la reducción de la morbilidad y mortalidad neonatal y materna • Seguridad
Fuentes	Medline Cochrane Central register Evidence-Based Medicine Reviews	Medline Embase Pubmed Cochrane Library Literature gris Expertos e industria	Medline Embase Cinahl Scopus Cochrane Library
Fechas de búsqueda	2012-noviembre 2019	2000-febrero 2017	2010- noviembre 2019
Selección por pares	Sí	Sí Discrepancias resueltas por consenso o por terceros	Sí Discrepancias resueltas por la autora principal
Criterios inclusión	<p>P: asintomáticos ≥ 12 años sin infección previa I: cribado C: no cribado, otro método de cribado, comparación entre intervalos de cribado O: mortalidad, morbilidad (cirrosis, descompensación hepática, trasplante hígado, manifestaciones extrahepáticas), calidad de vida, transmisión de VHC, efectos adversos</p>	<p>P: asintomáticos ≥ 18 años, no embarazo, sin tratamiento, valores encimas hepáticas desconocidos I: cualquier método de cribado C: no cribado O: mortalidad por VHC, morbilidad (cirrosis), hepatocarcinoma, trasplante hígado, calidad de vida, efectos adversos, resultados indirectos (transmisión de VHC, cambios de conducta, cambios histológicos)</p>	<p>P: asintomáticos ≥ 18 años y en embarazadas I: cribado universal C: cribado basado en factores de riesgo O: mortalidad y morbilidad, resultados indirectos (prevalencia, personas en tratamiento, efectos adversos del cribado y de los AAD, efecto de los AAD en la morbilidad y mortalidad)</p>

Tabla 9. Descripción comparativa de las revisiones sistemáticas. Continuación

Características	Chou 2020³⁶	CADTH 2017³⁸	CDC 2020⁹
Criterios exclusión	Estudios sin grupo control Estudios con personas coinfectadas con VIH o VHB, trasplantados o con enfermedad renal avanzada Idioma diferente al inglés	Estudios sin grupo control Resúmenes a congreso Sólo cohorte 1945-1965 Estudio en países con seroprevalencia > 3,5 % Post-trasplante VIH positivos Hemodiálisis Exposición ocupacional Idioma diferente a inglés y francés	Centros penitenciarios No datos de prevalencia desde 2010 en adelante Datos estimados o autoinformados Resúmenes a congreso No población de EE.UU. (excepto para efectos adversos)
Seguridad - Número de pacientes - Tipo de estudio	No estudios	1 estudio pre-AAD 681 Retrospectivo sin grupo control	26 estudios ND No compara con otras estrategias de cribado

AAD: antivirales de acción directa; ND: datos no mostrados; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 10. Descripción comparativa de la calidad de las revisiones sistemáticas según la herramienta AMSTAR-2

	Características	Chou 2020³⁶	CADTH 2017³⁸	CDC 2020⁹
Calidad	Protocolo registrado antes de la revisión	No	Sí	No
	Adecuada búsqueda en la literatura	Si parcialmente	Sí	Si parcialmente
	Justificación de los estudios excluidos	Sí	Sí	No
	Riesgo de sesgo de los estudios individuales	Sí [†]	Sí [‡]	No
	Métodos meta-analíticos apropiados	No metanálisis	No metanálisis	No metanálisis
	Consideración de riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión	Sí [†]	Sí [‡]	No
	Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación	No metanálisis	No metanálisis	No metanálisis
	CONFIANZA EN LOS RESULTADOS*	MEDIA	ALTA	CRÍTICAMENTE BAJA

* **Alta:** ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles

Media: ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles

Baja: hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles

Críticamente baja: más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos: la RS no es confiable

[†] Describen la utilización de una herramienta desarrollada por USPSTF, aunque al no encontrar estudios originales, no se realiza

[‡] Describen la utilización de herramienta Cochrane, aunque al no encontrar estudios originales, no se realiza

La calidad de la evidencia según los criterios GRADE⁴⁸ para las variables principales del informe se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11 Valoración la calidad de la evidencia según criterios GRADE	
Variables relacionadas con la efectividad clínica	Calidad*
Mortalidad	No se identificó ningún estudio
Morbilidad debida a VHC	
Cirrosis	No se identificó ningún estudio
Carcinoma hepatocelular	No se identificó ningún estudio
Trasplante hepático	No se identificó ningún estudio
Calidad de vida	No se identificó ningún estudio
Transmisión VHC	No se identificó ningún estudio
Respuesta virológica	No se identificó ningún estudio
Cambios de comportamiento que mejoren los resultados en salud	No se identificó ningún estudio
Cambios histológicos	No se identificó ningún estudio

*Datos disponibles pero no comparables

Estudios originales

Se recuperó un estudio⁴⁹ en el que se describió un programa de cribado poblacional desarrollado en Egipto, durante 7 meses, en adultos de ≥ 18 años, con carácter voluntario. Se excluyeron aquellas personas que hubieran sido tratadas para el VHC anteriormente. Se realizó el cribado en el 79,4 % de la población diana, siendo predominantemente rural (56,7 %) de edad inferior a 45 años (66,3 %) y un mayor número de mujeres (51,75 %). La prueba utilizada para el cribado fue una prueba rápida de detección de Ac frente al VHC, con resultados disponibles en 20 minutos. La determinación de ARN-VHC se realizó por PCR en los 2 – 15 días posteriores, junto con pruebas de laboratorio y de función hepática según el protocolo definido.

Los pacientes fueron tratados, en caso de positividad, con sofosbuvir (400mg/día) más daclatasvir (60 mg/día) con o sin ribavirina durante 12 o 24 semanas, según presencia o ausencia de cirrosis y su estadio. El tiempo transcurrido entre el cribado y el inicio del tratamiento fue de 10 días, aunque en algunos pacientes llegó hasta 4 semanas. Se realizó un seguimiento constante de los participantes que no acudieron a las citas para confirmación diagnóstica o para inicio del tratamiento.

La comparación se realizó con los pacientes en tratamiento antes del inicio del programa de cribado, durante los años 2015-2016. Estos pacientes fueron de menor edad y con mayor frecuencia presentaron un estadio inicial de enfermedad hepática, con fibrosis leve o sin fibrosis en un 38,8 %, frente al 54,5 % en 2019 (Tabla 12 y 13).

Las medidas de resultado evaluadas fueron:

- Prevalencia de seropositividad VHC: se realizó un análisis por sexo, grupo de edad y residencia rural o urbana.
- Respuesta al tratamiento: medida como incidencia de RVS a las 12 semanas de finalizar el tratamiento.

		Waked et al. 2020⁴⁹
Localización y año	Egipto, 2018-2019	
Población	Diana	62.505.564
	Cribada (%)	48.345.948 (79,4 %)
	Características (n)	<ul style="list-style-type: none"> • Rural: 56,7 % (27.405.299) • Urbana: 43,3 % (20.940.649) • Hombres: 48,25 % (23.325.796) • Mujeres: 51,75 % (25.020.232)
Prueba de cribado	Ac Anti-VHC (SD Bioline HCV, Abbot)	
Prueba diagnóstica	ARN-VHC por PCR	
Evaluación	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía abdominal • Pruebas de laboratorio previas al tratamiento: función hepática 	
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • SOF 400 mg + daclatasvir 60 mg ± ribavirina 	
Duración del tratamiento	12 o 24 semanas según presencia o ausencia de cirrosis y su estadio	
Centros de tratamiento (n)	380 en el país	
Seguimiento	Entre la 12 semanas después de finalizar el tratamiento	
Grupo control	<ul style="list-style-type: none"> • Cohorte 2015-2016 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Tratados igual que grupo intervención 	

Ac: anticuerpos; ARN: ácido ribonucleico; LED: ledipasvir; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SOF: sofosbuvir; VHC: virus de la hepatitis C

Tabla 13. Descripción las características basales de la población Waked et al. 2020⁴⁹

		Cohorte 2016 (n = 216.635)	Cohorte 2018-2019 (n = 686.982)	Diferencia absoluta (IC 95 %)
Edad (años)	Media ± DE	48 ± 12	51,4 ± 14	-3,4 (-3,5 a -3,3)
Sexo	Hombre n (%)	107.499 (50 %)	298.063 (43 %)	7 (6,8 a 7,2 %)
	Mujer n (%)	109.136 (50 %)	388.919 (57 %)	-7 (-7,2 a -6,8 %)
Datos basales de laboratorio (media ± DE)	Bilirrubina total (mg/dL)	0,85 ± 0,46	0,7 ± 0,59	0,15 (0,147 a 0,153)
	ALT (UI/L)	53 ± 37	44 ± 50	9 (8,8 a 9,2)
	AST(UI/L)	56 ± 39	42 ± 41	14 (13,8 a 14,2)
	Albumina (g/dL)	4,0 ± 0,56	4,23 ± 0,46	-0,23 (-0,232 a -0,228)
	AFP (ng/mL)	9,1 ± 43	6,4 ± 34	2,7 (2,5 a 2,9)
	Plaquetas x 103/mm3	189 ± 74	226 ± 165	-37 (-37,7 a -36,3)
	INR	1,12 ± 0,19	1,07 ± 0,15	0,05 (0,049 a 0,051)
	Creatinina (mg/dL)	0,87 ± 0,35	0,94 ± 0,6	-0,07 (-0,073 a -0,067)
	HbA1c	6,4 ± 3,2	6,1 ± 3,3	0,3 (0,28 a 0,32)
Fib-4 score*, n (%)	N con datos válidos†	215.372	682.058	NA
	Media ± DE	2,52 ± 2,4	1,75 ± 1,36	0,77 (0,76 a 0,78)
	Fib-4 < 1,45	83.531 (39 %)	371.926 (54 %)	-15 (-15,2 a -14,8 %)
	Fib-4:1,45-3,25	82.641 (38 %)	244.542 (36 %)	2 (1,8 a 2,2 %)
	Fib-4 > 3,25	49.200 (23 %)	65.590 (10 %)	13 (12,8 a 13,2 %)
Patrón ecográfico hepático, n (%)	Normal	61.683 (29 %)	275.455 / 561.672 [†] (49 %)	-20 (-20,2 a -19,8 %)
	Anormal	110.395 (51 %)	243.943 / 561.672 [†] (43 %)	8 (7,8 a 8,3 %)
	Cirrosis	44.557 (21 %)	42.274 / 561.672 [†] (8 %)	13 (12,8 a 13,2 %)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; AFP: alfa fetoproteína; DE: desviación estándar; FIB-4: índice de fibrosis hepática; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC 95 %: intervalo de confianza a 95 %; INR: ratio internacional normalizada; NA: no aplicable; UI: unidades internacionales

* Fib-4 < 1,45: no hay fibrosis avanzada

Fib-4:1,45-3,25: zona intermedia. Requiere otro método de evaluación

Fib-4 > 3,25: con fibrosis significativa: F3-F4

† Número de datos válidos disponibles

Riesgo de sesgo

El estudio seleccionado tuvo un riesgo de sesgo serio. Sus principales limitaciones fueron el alto riesgo de sesgo por factores de confusión al tratarse el grupo control de una cohorte retrospectiva, sin que se realizaran análisis estadísticos para el control de sesgo, aunque sí se ofrecieron datos de la población de ambos grupos a comparar relativos a la edad, el sexo o área de residencia (urbana o rural). Las pérdidas supusieron una limitación importante, ya que sólo un 36,6 % de los pacientes que iniciaron tratamiento en la cohorte cribada y un 16,7 % en la cohorte control, tuvieron datos de evaluación de la RVS. Además, el 20,6 % de la población diana no participaron en el cribado, sin que se conocieran las razones para la no

participación. La participación fue mayor en mujeres (84,5 % vs. 74,6 %), y también aumentó con la edad, siendo 68,1 % entre los 18 y 24 años y de 82,5 % entre los participantes mayores de 65 años (Figura 9).

Los autores declararon no tener conflicto de interés.

Figura 10. Riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	GLOBAL
Waked 2020								

Dominios:

- D1: sesgo por factores de confusión
- D2: sesgo por selección de los pacientes en el estudio
- D3: sesgo en la clasificación de las intervenciones
- D4: sesgo por desviación de las intervenciones planeadas
- D5: sesgo por datos perdidos
- D6: sesgo en la medición de los resultados
- D7: sesgo en la selección de los resultados registrados

- Alto
- Moderado
- Bajo

Principales resultados

Efectividad clínica

Las revisiones sistemáticas^{9,36,38} no localizaron estudios que evaluaran directamente la efectividad clínica del cribado de la infección por VHC en población asintomática adulta, frente al no cribado, con resultados sobre la mortalidad, la morbilidad (medida como incidencia de cirrosis, carcinoma hepatocelular, trasplante hepático) y/o su influencia sobre la calidad de vida.

La revisión realizada por los CDC⁹ realizó una valoración de la efectividad mediante la evaluación de resultados indirectos que consistieron en describir cómo afectaría el cribado de la hepatitis C al número y composición de personas cribadas como positivas, el número adicional de personas derivadas a posteriores cuidados médicos y la balanza entre efectos adversos y beneficiosos del tratamiento. Según este trabajo, una mediana de 39 % de los que acudieron a seguimiento recibieron tratamiento (rango: 66,7 – 76,1 %) (n = 13), y entre los tratados, una mediana de 85,2 % de pacientes alcanzaron un RVS (rango: 66,7 %-100 %) (n = 14) (Tabla 14).

En el estudio original desarrollado en Egipto⁴⁹, el porcentaje de seropositivos fue 4,61 % (IC 95 %: 4,61 – 4,62 %), superior en hombres que en mujeres (5,37 % vs. 3,9 %). La seroprevalencia aumentó con la edad, siendo los pacientes de entre 45 y 54 años los que representaron el 49,5 % del total de seropositivos y fue superior en las zonas rurales (3,11 %) frente

a las urbanas (1,5 %). En la cohorte control (periodo anterior al cribado), la seroprevalencia fue 10 %.

El 76,5 % de los pacientes con cribados positivo tuvieron infección activa, y el 91,8 % de ellos comenzaron el tratamiento. De ellos, solo en el 44,2 % se realizó seguimiento de 12 semanas después de finalizar la terapia, aunque no en todos se evaluó el RVS (36,6 % de los que iniciaron el tratamiento). La RVS se obtuvo en el 81,9 % de los pacientes que finalizaron el tratamiento, aunque supuso el 36,2 % de los que iniciaron la terapia⁴⁹. Si lo comparamos con los resultados obtenidos de la cohorte de control (2015-2016), el porcentaje de pacientes con resultado conocido a las 12 semanas de seguimiento tras finalizar el tratamiento fue menor que en los participantes en el cribado (16,7 % vs. 56,2 %, respectivamente). De ellos, obtuvieron una RVS el 97,73 % (grupo control) frente a 98,81 % (grupo intervención) (diferencia absoluta de -1,08, IC 95 %: -1,2 a -0,9)⁴⁹.

Seguridad

Para evaluar la seguridad se recuperó un estudio de series de casos retrospectivo en la revisión de la CADTH³⁸, 26 estudios de seguimiento de pacientes sin grupo control en la revisión CDC⁹ y ninguno en la revisión de la USPSTF³⁶. El trabajo recuperado por la CADTH³⁸ se publicó en 2008 (pre-introducción del tratamiento AAD) e incluyó a 681 pacientes seleccionados por presentar Ac frente al VHC. A 670 se les realizó PCR para confirmar el diagnóstico, de los que 520 fueron positivos. No se registraron efectos adversos relevantes secundarios a la realización de la biopsia hepática. No se recogió información relacionada con sobre-diagnóstico, sobre-tratamiento, falsos positivos, falsos negativos, o ansiedad. Solo un paciente fue hospitalizado para control del dolor posterior a biopsia hepática (Tabla 15)³⁸.

Los efectos adversos recogidos en las series de casos incluidas en la revisión CDC fueron daño físico, ansiedad y estrés relacionado con la realización de la prueba, con la espera de los resultados o con recibir un resultado positivo, estigma o resultados falsos positivos⁹ (Tabla 15). Otros posibles daños identificados por los expertos podrían ser los asociados a la realización de pruebas como la biopsia hepática (dolor, sangrado, perforación intestinal, muerte), con el aseguramiento y empleo, efectos adversos de los tratamientos administrados, la necesidad de esperar a los resultados de las pruebas, la dificultad de acceso al tratamiento. Sin embargo, los autores concluyeron que tanto los daños identificados como los potenciales no superarían los beneficios del cribado⁹.

Tabla 14. Resultados indirectos de beneficios del cribado

Población	Número de estudios que informen sobre prevalencia	Mediana de prevalencia de Ac anti-VHC (rango)	Número de estudios que informen sobre ARN-VHC	Mediana de positivos ARN-VHC (rango)
General	9	1,7 % (0,02 – 7,9 %)	6	55,2 % (36,8 – 83,0 %)
Departamentos de urgencias	19	7,5 % (0,5 – 25,8 %)	12	69,0 % (42,5 – 90,5 %)
Cohorte de nacimiento (1945-1965)	31	3,3 % (0,0 – 43,5 %)	21	62,7 % (20,0 – 95,3 %)
Factores de riesgo	23	9,3 % (1,6 – 76,1 %)	14	74,1 % (47,0 – 100,0 %)
Consumidores de drogas	11	54,2 % (12,7 – 67,1 %)	3	73,8 % (69,9 – 100,0 %)
VIH o factores de riesgo sexual	8	5,2 % (1,2 – 32,9 %)	4	63,4 % (41,4 – 83,8 %)
Inmigrantes	3	4,7 % (3,4 – 7,5 %)	1	81,8 %

Ac: anticuerpos; ARN: ácido ribonucleico, VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Tabla 15. Resultados de efectividad clínica y seguridad de las revisiones sistemáticas

Estudio	Efectividad clínica	Seguridad	Recomendación
Chou 2020 ³⁶	No se han recuperado nuevos estudios sobre mortalidad, morbilidad o calidad de vida	No se han recuperado nuevos estudios sobre la seguridad	• Cribado VHC a todos los adultos de edades comprendidas entre 18 y 79 años (grado de recomendación B) ⁵⁰
CADTH 2017 ³⁸	No se han recuperado estudios sobre mortalidad, morbilidad o calidad de vida	N = 1 retrospectivo revisión de una base de datos sin grupo control (2008) • Dolor por biopsia hepática en un paciente de 670 cribados • No se informó de sobrediagnóstico, sobretratamiento, falsos positivos, falsos negativos, ansiedad	• No cribado VHC en adultos sin riesgo elevado (recomendación fuerte, muy baja calidad de la evidencia) [†]
CDC 2020 ⁹	No se han recuperado estudios sobre mortalidad, morbilidad o calidad de vida	N = 26 estudios sin grupo control • Daño físico (n = 2) • Ansiedad y estrés relacionado con la prueba o espera de los resultados (n = 5) • Ansiedad relacionada con recibir un resultado positivo (n = 1) • Problemas interpersonales (relacionados con la familia y amigos) derivados de conocer un resultado positivo (n = 5) • Estigma (n = 11) • Tiempo del cribado (n = 2) • Resultados falsos positivos (n = 6)	• Cribado VHC a todos los adultos ≥ 18 años al menos una vez a lo largo de su vida excepto si la prevalencia es $< 0,1$ % • Cribado VHC a todas las embarazadas durante cada embarazo, excepto si la prevalencia es $< 0,1$ % • Mantener recomendaciones en pacientes con factores de riesgo

VHC: virus de la hepatitis C

* Se recomienda la acción preventiva. Hay una alta certeza de que el beneficio neto es moderado o existe moderada certeza de que el beneficio neto es de moderado a sustancial.

† Fuerza de la recomendación según metodología GRADE

Tabla 16. Resultados del estudio original recuperado

Waked et al. 2020⁴⁹		
País	Egipto	
	Grupo intervención	Grupo control
Población diana	62.505.564	62.505.564
Población cribada	48.345.948	NA
Cribados positivo	2.229.328 (4,6 %)	NA
Diagnóstico confirmado	1.148.346 (51,5 %)	NA
Inicio de tratamiento	1.054.695 (91,8 %)	216.635
Finalizan tratamiento	686.982 (65,1 %)	216.635
Evaluación de RVS	386.103 (56,2 %)	36.186* (16,7 %)
Curados	381.491 (98,8 %) (81,9 % de los que finalizan el tratamiento)	35.363 (97,7 %) (16,3 % de los que finalizan el tratamiento)
Coste unitario[†]	130,62 \$	Datos no disponibles

NA: no aplicable; RVS: respuesta virológica sostenida

El % está calculado con respecto a la población anterior

* 164.680 pacientes fueron tratados con SOF+RBV ± interferón pegilado o SOF+simeprevir

† Diagnóstico y tratamiento

Descripción de la evidencia disponible sobre eficiencia económica

Resumen cualitativo de los aspectos descriptivos de las evaluaciones económicas incluidas

La distribución geográfica de los artículos seleccionados es dispersa, considerando diversos perfiles de población. Esto implica distintos tipos de accesos a la sanidad, sistemas sanitarios, prevalencias de la enfermedad, capacidad económica, acceso a tratamientos, etc. Por ello es necesario un análisis detallado de forma individualizada, antes de la puesta en común de todos los resultados. Los aspectos descriptivos generales se destacan en la Tabla 17.

De los 16 estudios incluidos para la revisión, seis analizaron el cribado universal en Estados Unidos, dos en Canadá, uno en Pakistán, y siete dentro del continente europeo (dos realizados en Italia, otros dos en España, y un estudio para Francia, Alemania y Bélgica respectivamente). Las estrategias comparadas frente a la realización del cribado de carácter universal fueron generalmente: 1) ninguna prueba, 2) práctica habitual, o 3) múltiples estrategias diferentes, usuarios de drogas o población con mayor riesgo, entre otras. Los tratamientos administrados después del cribado también han sido variables según los estudios analizados.

Todas las evaluaciones económicas han sido consideradas estudios de coste-utilidad (n = 15), a excepción de uno de ellos que realiza un tipo de análisis coste-beneficio⁵¹. Gran parte de los estudios definieron como población general adulta o población universal a aquellos ciudadanos cuya edad se encontró por encima de los 18 años, sin definir una edad máxima de inclusión para los pacientes (n = 11), mientras que otros dos trabajos aunque hablaban de cribado poblacional, en parte limitaron su análisis por edad hasta los 74⁶⁴ u 80 años⁵². Un único estudio entre los incluidos delimitó la edad de estudio para el cribado de 35 a 65 años⁵³. En el proceso de selección se excluyeron los trabajos con evaluaciones de cribados únicamente de poblaciones concretas de mayor riesgo como reclusos. Las perspectivas bajo las que se han realizado las evaluaciones económicas varían en torno a cuatro opciones generalizadas y comúnmente utilizadas en las evaluaciones económicas. En este caso los artículos analizados, parten desde las perspectivas del pagador (n = 3), perspectiva social (n = 6), del Sistema Nacional de Salud (SNS) del país (n = 6) y del proveedor (n = 1). Las tasas de descuento utilizadas variaron entre el 1,5 % y el 5 %, aunque la tasa generalmente usada es la predeterminada por las guías de evaluaciones económicas del 3 % (n = 8). Dos de los estudios analizados no utilizaron tasa de descuento para los costes, ni para los resultados^{54,55}. El horizonte temporal de las investigaciones osciló desde los diez años⁵⁶, como estudio que menor horizonte temporal usó en su análisis económico, hasta un horizonte temporal de por vida, como máximo de años a medir, usado hasta en siete artículos. Tres trabajos no indicaron el horizonte temporal utilizado^{57,58,59}, aspecto que quedó reflejado, además de en la tabla descriptiva, en la valoración de la calidad de los mismos en la lista de comprobación (Anexo 4).

Las prevalencias oscilaron entre diversos porcentajes dependiendo en gran medida de la zona geográfica que sea objeto de estudio en la evaluación económica, y de la fecha de esta. Se registró una prevalencia máxima de un 5 % en el estudio italiano⁵³, seguido de un 3,70 % en Pakistán⁵¹. El resto de prevalencias oscilaron entre cifras más reducidas y parecidas entre sí, próximas al 1 % y el 0,5 % en 12 de los 16 artículos de la revisión. Las prevalencias más bajas se encontraron en zonas del norte de Europa.

La mayoría de los artículos publicados con una fecha posterior a 2016 utilizaron tratamientos de AAD sin interferón (n = 11) debido a la introducción en esta fecha de este tipo de fármacos. Sin embargo, en los trabajos anteriores a 2016, se analizó el cribado universal seguido de tratamiento de AAD con interferón (n = 3). Uno de ellos no especificó si el tratamiento incluye interferón o no, mientras que otro estudio no utilizó el tratamiento AAD, sino peg-interferón alfa en combinación con ribavirina⁵³.

El uso del modelo de Markov, como esquema para determinar la historia natural y la progresión de la hepatitis C, fue el más generalizado entre todos los

estudios (n = 14), a excepción de dos artículos estadounidenses que utilizaron un modelo de transición de estados basado en cohortes generado por el software TreeAge Pro^{57,60}. Todos los artículos miden los costes directos, incluyendo la detección y el tratamiento a posteriori, midiéndose o bien en dólares estadounidenses (n = 9), o euros (n = 8) (países europeos). Por último, con el objetivo de medir la variabilidad y la posible dispersión de los resultados obtenidos, se realizaron los análisis de sensibilidad, predominando el análisis determinista unidireccional y probabilístico, donde destacaron los autores determinadas variables que influyeron considerablemente en los resultados de eficiencia obtenidos, tales como: la prevalencia, el acceso al tratamiento, el nivel socio-económico del país, el seguimiento al paciente, el tipo de tratamiento, y el coste de este, resultando variables muy influyentes en los resultados finales.

En la Tabla 17 se recogen todos los datos extraídos de carácter descriptivo de las 16 evaluaciones económicas incluidas para la revisión sistemática sobre aspectos de eficiencia económica.

Tabla 17. Características descriptivas más relevantes extraídas de las evaluaciones económicas incluidas

Referencia año y tipo estudio	País (moneda y año)	Población y prevalencia	Tratamiento	Perspectiva	Costes	Horizonte temporal y tasa de descuento	Modelo	Análisis de sensibilidad
ANÁLISIS COSTE UTILIDAD								
Tatar <i>et al.</i>, 2020⁵⁶	EE.UU. (USD, 2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general (18 o más) • Línea de base de personas de 40 años y UDIS • Prevalencia 1 % 	AAD sin interferón	Social	Directos detección y tratamiento	10 años 3 %	Markov	Determinista
Kondili <i>et al.</i>, 2020⁵⁴	Italia (Euros, ND)	5 estrategias de detección: <ul style="list-style-type: none"> • Poblaciones con mayor riesgo • Población general (1948-77) • Población general (1958-77) • Cohortes de nacimiento graduadas • Prevalencia 1 % 	AAD, sin interferón	Social	Directos detección y tratamiento Indirectos	15 años ND	Markov	Determinista y probabilístico
Krauth <i>et al.</i>, 2019⁶¹	Alemania (Euros, 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general • UDIS y HSH infectados por el VIH • Prevalencia: 0,3 % 	AAD sin interferón	Social	Directos detección y tratamiento Indirectos	25 años 4 %	Markov	Determinista
Eckman <i>et al.</i>, 2019⁶²	EE.UU (USD, 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general • Comparación con estrategia actual de cribado de cohorte 1945-1965 • Prevalencia: 1 % 	AAD sin interferón	SNS	Directos detección y tratamiento	Vida paciente 3 %	Markov	Determinista y probabilístico

Tabla 17. Características descriptivas más relevantes extraídas de las evaluaciones económicas incluidas. Continuación

Referencia año y tipo estudio	País (moneda y año)	Población y prevalencia	Tratamiento	Perspectiva	Costes	Horizonte temporal y tasa de descuento	Modelo	Análisis de sensibilidad
ANÁLISIS COSTE UTILIDAD								
Opstaele et al., 2019⁶³	Bélgica (Euros, ND)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general • HSH infectados por el VIH • Rente no cribado • Prevalencia: 0,6 % (0,5 – 0,8 %) 	AAD, sin interferón	SNS	Directos detección y tratamiento	60 años 3 % (costes) y 1,5 % (efectos)	Markov	Determinista y probabilístico
Crespo et al., 2019⁶⁴	España (Euros, 2017)	Población general agrupada en 9 cohortes de edad frente a no cribar Prevalencia: antiVHC 1,2 % (1,0 – 1,4 %) mayor en grupo edad 50-74 (1,6 %) ARN-detectable: 0,3 % (0,2 – 0,4 %)	AAD sin interferón	Sistema	Directos detección y tratamiento	Vida paciente 3 %	Markov	Escenarios según coste de tratamiento
Deuffic-Burban et al., 2018⁵²	Francia (Euros, 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general • S1 = estrategia actual, población con mayor riesgo • S2 = S1 + hombres (18-59 años) • S3 = S1 + individuos (40-59 años) • S4 = S1 + 40-80 años • S5 = S1 y todos los individuos • Prevalencia: 0,23 % 	AAD sin interferón	Social	Directos detección y tratamiento	50 años 4 % los primeros 30 años, 2 % a partir de entonces	Markov	Determinista y probabilístico

Tabla 17. Características descriptivas más relevantes extraídas de las evaluaciones económicas incluidas. Continuación

Referencia año y tipo estudio	País (moneda y año)	Población y prevalencia	Tratamiento	Perspectiva	Costes	Horizonte temporal y tasa de descuento	Modelo	Análisis de sensibilidad
ANÁLISIS COSTE UTILIDAD								
Buti et al., 2018⁶⁵	España (Euros, 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general (20 – 79 años) • Grupos de alto riesgo (20 – 79) • Población con mayor prevalencia anti-VHC + grupos con mayor riesgo • Prevalencia: (0,56 – 1,54 %) 	AAD, sin interferón	SNS	Directos detección y tratamiento	Vida paciente 3 %	Markov	Determinista
Younossi et al., 2018⁵⁵	EE.UU (USD, ND)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general • cohorte de nacimiento (BCS) • Riesgo alto (HRS) 	AAD, sin interferón	Pagador	Directos detección y tratamiento	Vida paciente ND	Markov	Determinista unidireccional
Wong et al., 2017⁶⁰	Canadá (CAD, 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Población sin alto riesgo de VHC • 15 – 79 años • Población inmigrante con alta prevalencia • Cohorte 25 a 64 años • Cohorte 45 a 64 años • Prevalencia: 0,2 % (0,10 – 0,30 %) 	AAD, sin interferón	Pagador	Directos detección y tratamiento	Vida paciente 5 %	Transición de estados	Determinista y probabilístico
Linthicum et al., 2016⁶⁶	EE.UU. (USD, 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • UDIS • HSH-VIH • Población nacida antes de 1992 	AAD	Social	Directos detección y tratamiento	20 años 3 %	Markov	Determinista

Tabla 17. Características descriptivas más relevantes extraídas de las evaluaciones económicas incluidas. Continuación

Referencia año y tipo estudio	País (moneda y año)	Población y prevalencia	Tratamiento	Perspectiva	Costes	Horizonte temporal y tasa de descuento	Modelo	Análisis de sensibilidad
ANÁLISIS COSTE UTILIDAD								
Wong et al., 2015⁵⁷	Canadá (USD,ND)	<ul style="list-style-type: none"> • Sin detección • Examen tratamiento sin AAD • Cribar y tratamiento con AAD • Examinar y tratar con AAD • Edades: 25 – 64 y 45 – 64 años • Prevalencia:0,3 – 0,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Interferón pegilado+ ribavirina • Simeprevir • Terapia combinada 	Pagador	Directos detección y tratamiento	ND 5 %	Transición de estados	Determinista y probabilístico
Eckman et al., 2013⁵⁸	EE.UU. (USD, 2011)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general vs frente no detección • Prevalencia:1,3 – 1,9 % 	AAD, terapia basada en interferón	SNS	Directos detección y tratamiento	ND 3 %	Markov	Determinista y probabilístico
Ruggeri et al., 2013⁵³	Italia (Euros, ND)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general (35-65 años) vs. no cribado • Prevalencia:1 – 5 % 	Interferón pegilado+ ribavirina	SNS	Directos detección y tratamiento	Vida paciente 3,5 %	Markov	Determinista y probabilístico
Coffin et al., 2012⁵⁹	EE.UU. (USD, 2010)	<ul style="list-style-type: none"> • Población general (20-69 años) vs. cribado basado en factores de riesgo • Prevalencia:0,50 % (0,49 – 0,75 %) 	AAD, terapia basada en interferón	Social	Directos detección y tratamiento	ND 3 %	Markov	Determinista y probabilístico

Tabla 17. Características descriptivas más relevantes extraídas de las evaluaciones económicas incluidas. Continuación

Referencia año y tipo estudio	País (moneda y año)	Población y prevalencia	Tratamiento	Perspectiva	Costes	Horizonte temporal y tasa de descuento	Modelo	Análisis de sensibilidad
ANÁLISIS COSTE BENEFICIO								
Lim et al., 2020⁵¹	Pakistán (USD, 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Práctica habitual, no tratamiento • Niveles actuales de Tratamiento • Prueba de detección aleatoria única del 90 % de la población de Pakistán (2018 a 2030) • Priorización a \geq 30 años y UDIS • Cribado de ARN de los curados y de los previamente evaluados con ARN negativo • Nuevo cribado de anticuerpos de los individuos previamente evaluados con anticuerpos negativo • Mayor derivación a atención (90 %) • prevalencia: 3,7 % 	AAD, sin interferón	Proveedor	Directos detección y tratamiento	12 años 3,5 %	Markov	Determinista

AAD: antiviral de acción directa; CAD: dólares canadienses; HSH: hombres que tienen sexo con hombres; ND: datos no disponibles; UDIS: usuarios de drogas inyectables; SNS: Sistema Nacional de Salud; USD: dólares estadounidenses; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Principales resultados de las evaluaciones económicas incluidas

En función del tipo de estudio al que se haga referencia (análisis coste utilidad –ACU– o coste beneficio –ACB–), dentro de los ACU (n = 15), se muestran los resultados de costes usualmente como coste medio por paciente (n = 8), aunque también presenta costes totales por paciente (n = 3), o incremento de costes por persona (n = 3), y la variación de costes totales (n = 1).

La medición de los costes difiere, debido a la diferencia entre las variables elegidas para estimar los costes directos de la intervención. Influyen en esta variabilidad diversos factores, principalmente, el coste del cribado, el coste del tratamiento aplicado posteriormente y el tipo de tratamiento utilizado, con influencia también de la zona geográfica donde se realizó la evaluación. Un trabajo⁶⁴ aportó por grupos de edad los costes de cribado y los costes de tratamiento desglosados, aportando una posible estrategia que guía la decisión en función del objetivo de porcentaje de detección que se quiera alcanzar.

En términos de medición de efectos ocasionados por la nueva estrategia de cribado universal introducida, una de las variables de resultado más utilizada en las evaluaciones económicas fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC) o también denominado QALYs por sus siglas en inglés, usada en 15 de los 16 artículos revisados. Gran parte de ellos analizaron AVAC totales por paciente (n = 10), los datos obtenidos comparando el cribado universal frente al no cribado oscilaron entre un mínimo de 12,19 AVAC ganados⁵⁷, y un máximo de 27,31 AVAC ganados⁵³. También fueron analizados los incrementos de AVAC o las diferencias de AVAC por cohortes de edad⁶⁴ obtenidos de la comparación de estrategias, y los costes por AVAC, en el resto de artículos.

Para la realización de una correcta comparación entre estrategias, es necesario utilizar medidores que pongan en común los datos analizados, tanto de costes como de efectos, para ello se utilizó la unidad de análisis ratio coste-efectividad incremental (RCEI), la cual tiene como objetivo medir el coste incremental (valor monetario) por unidad de efectividad clínica (AVAC) adicional ganada⁶⁷.

Con el objetivo de obtener una conclusión que recomiende o rechace la introducción de la nueva práctica o estrategia, es necesario establecer un umbral, a partir del cual la opción puede o no dejar de ser rentable y efectiva para el sistema de salud. En general se generaliza el uso del umbral marcado por el NICE, de 30.000 libras/AVAC ganado. Si la RCEI calculado supera el umbral predeterminado por los evaluadores, la nueva tecnología no es lo suficiente coste-efectiva como para ser introducida al sistema sanitario

investigado, siendo una forma de medir el coste de oportunidad de una nueva tecnología frente a las anteriormente utilizadas o en desarrollo. Los umbrales considerados en los estudios incluidos para indicar si las intervenciones comparadas eran eficientes estuvieron entre los 10.000/AVAC⁵⁴ y hasta 60.000 euros/AVAC⁵³ cuando se indicaron. A la hora de interpretar las RCEI debe tenerse en consideración que los estudios más antiguos (2013-2015) incluían tratamientos con interferón que contaban con menor eficacia, y por tanto, las estimaciones de los ratios presentaban cifras más altas.

Un total de 12 estudios tuvieron una RCEI por debajo del umbral de eficiencia comúnmente aceptado, lo que significa que la estrategia de cribado universal, frente a otro tipo de estrategia, principalmente con respecto al no cribado (n = 4), frente a práctica habitual (n = 4), o frente a otras estrategias (n = 5) fue considerada por los autores como económicamente eficiente. Un trabajo⁵⁶ mostró que el cribado universal no sería eficiente si se compara con el cribado a personas drogodependientes y en otro trabajo el cribado de subgrupos de riesgo era más eficiente que el cribado universal⁶¹. Sin embargo, en tres trabajos donde se compararon el cribado poblacional frente a no cribar, sí se consideraba eficiente en términos de coste por AVAC según sus autores^{53,57,62}. Además, existen factores que contribuyeron a una mayor eficiencia económica, como son: la prevalencia del VHC; la consideración sobre la eficacia de los tratamientos (pues la llegada de los AAD supuso un gran avance); la disposición a pagar y capacidad; la etapa de fibrosis y progresión de la fibrosis; vinculación con la atención; y el coste de las pruebas y los tratamientos.

Se han incluido dos trabajos realizados en España^{64,65}. En ambos las cifras de las RCEI fueron inferiores respecto al umbral habitualmente considerado para el sistema nacional de salud (entre 22.000 € y 30.000 € por AVAC), siendo especialmente bajas para ciertos grupos de edad y riesgo. En el trabajo realizado de Buti et al.⁶⁵, la RCEI resultante al comparar el cribado para la población general frente al cribado de los grupos con mayor riesgo fue de 8.914 € / AVAC ganado por paciente. La RCEI para el cribado de la población general frente a la población con mayor prevalencia de anti-VHC, más grupos de alto riesgo, fue de 7.448 € / AVAC ganado por paciente. El estudio de Crespo et al.⁶⁴ dado que presentó un análisis pormenorizado por grupos de edad, presentó un conjunto de ratios coste-efectividad por grupo muy por debajo de los umbrales habituales e incluso dominancia (ahorros y ganancia de AVAC) y también una medida de eficiencia del programa de cribado en términos de coste unitario por sujeto identificado que alcanzó su valor mínimo en 850 euros en el subgrupo de 50 a 54 años y su valor máximo en el grupo de edad de 20 a 34 años.

En relación a la evaluación que estudió la eficiencia económica en términos de coste-beneficio, este indicó que, para poder alcanzar el objetivo estimado por la OMS, en Pakistán mediante una prueba de detección aleatoria única del 90 % de la población de Pakistán, sería necesario un total de 8 mil millones de dólares para el horizonte 2018–2030.

Recopilando los datos obtenidos en los estudios seleccionados, se aporta la Tabla 18, donde se recogen datos principales sobre costes, efectos y las relaciones coste-efectos de los todos artículos incluidos en la revisión sistemática sobre eficiencia económica.

Tabla 18: Resultados artículos de evaluación económica incluidos en la revisión sistemática

Estudio y año	Resultados de costes	Resultados efectos	Resultados coste-efectos	Conclusión
Tatar et al., 2020⁵⁶	Costes totales, por persona: Tto. habitual = 6.507 \$ Cribado UDIS = 16.963 \$ Tto. habitual = 108 \$ Cribado universal = 2.953 \$	AVAC por persona: Tto. habitual = 915,7 Cribado UDIS = 2311,5 Tto. habitual = 14,40 Cribado universal = 392,70	RCEI (50.000 \$ umbral). Detección universal = 291.277 \$ por AVAC ganado. Cribado UDIS = 44.815 \$ por AVAC Comparación con práctica habitual.	No eficiente el cribado universal frente, cribado de usuarios de drogas inyectables
Kondili et al., 2020⁵⁴	Costes millones de euros: Práctica habitual = 5.463 Estado 1 = 5.974 Estado 2 = 6.028 Cribado 1948-1977 = 6.081 Cribado 1958-1977 = 6.083 Cribado universal = 6.441	AVAC total Estado 1 = 144.000 Estado 2 = 125.000 Cribado 1948-1977 = 142.000 Cribado 1958-1977 = 128.000 Cribado universal = 145.000	RCEI, con respecto la práctica habitual Estado 1 = 3.552 (€/AVAC) Estado 2 = 4.532 (€/AVAC) Cribado 1.948-1.977 = 4.349 (€/AVAC) Cribado 1.958-1.977 = 4.831 (€/AVAC) Cribado universal = 6.758 (€/AVAC)	En comparación con la práctica habitual, todos los escenarios de cribado eran rentables, con una RCEI, 6758 €/AVAC, para detección universal (umbral de 25.000€)
Lim et al., 2020⁵¹	S1-S3, el coste medio estimado de los diferentes escenarios de intervención para 2018-30 fue de entre 3,4 y 5,1 mil millones de dólares S4 aumenta costes totales de detección y tratamiento en dos tercios (en comparación con el escenario S3) a 8,1 mil millones \$	Reducción incidencia, con respecto a la actuación anterior S0 = Aumento 3,7 % S1 = 26,5 % S2 = 40,8 % S3 = 50,8 % S4 = 84,8 %	Aumento mortalidad, comparado con respecto s0 S0 = 32,3 % S1 = 7 % S2 = reduce 14,8 % S3 = reduce 17,9 % S4 = 65 %	Los costes anuales estimados de detección y tratamiento podrían traducirse en alrededor del 9 % del gasto sanitario actual de Pakistán (año fiscal 2017-18), lo que equivale al 0,11 % del producto interno bruto en 2017-18, o alrededor de 1,50 \$ por persona por año El coste por curado es de 900 – 1.200 \$ para los escenarios S1-S4 y siendo más barato para el escenario S2

Tabla 18: Resultados artículos de evaluación económica incluidos en la revisión sistemática. Continuación

Estudio y año	Resultados de costes	Resultados efectos	Resultados coste-efectos	Conclusión
Krauth et al., 2019⁶¹	Aumento costos totales, en comparación con ningún cribado: GEP = alrededor de 2 mil millones de euros UDIS= 0,35 mil millones de euros Inalterados en los HSH	AVAC ganados totales: UDIS = 160.000 AVAC ganados. GEP = 150.000 AVAC ganados HSH = 4.200 AVAC ganados Todos con respecto al no cribado	RCEI (€/AVAC) Cribado total, con no cribado: GEP = 7.490 UDIS = 2.240 HSH= - 9.796 Cribado total, con cribado básico: GEP= 8.257 UDIS= 1.077 Cribado total, con cribado mixto: GEP= 21.801 Cribado total, con cribado avanzado GEP= 10.258 UDIS= 30 EUR	Recomienda cribado de subpoblaciones destacando HSH, por GEP y UDIS
Eckman et al., 2019⁶²	Coste por paciente \$ Cohortes= 363,15 Universal= 388,19 No cribado=426,81	AVAC por paciente: Cohortes = 17,7441 Universal = 17,7463 No cribado = 17,7362	Con respecto al cribado de cohortes: RCEI \$/AVAC 11.378 cribado universal	RCEI de 11.378 dólares por AVAC ganado en comparación con el cribado de cohorte de nacimiento solo (umbral de \$ 50.000) Con una prevalencia superior al 0,07 %, el cribado universal sería eficiente
Opstaele et al., 2019⁶³	No proporcionado	No proporcionado	RCEI, con respecto no cribado: Población adulta general= 5.200 (€/AVAC) UDIS= 4.302 (€/AVAC) HSH= 3.524 (€/AVAC)	Rentabilidad del cribado universal frente a la estrategia actual con un RCEI de 5.200 € (umbral de 10.000 €)
Crespo et al., 2019⁶⁴	3 escenarios de coste de tratamiento: 7.000€, 14.000€ y 30.000€). Coste test: anti-VHC(4,0€) y ARN(50,0€)	AVACs ganados por grupo de edad: mínimo 6.351 (65 – 69 años) y máximo 67.773 (50 – 54 años)	RCEI respecto a no cribar, siempre bajo los umbrales (entre 125€ y 3.904€ por AVAC) e incluso negativos (dominantes) en grupos de edad hasta 54 años.	Con un coste de tratamiento de 7.000 euros por paciente, el programa de cribado es eficiente en todos los grupos etarios, con dominancia (menos costes y mejores resultados) particularmente en el grupo de 50 – 54 años

Tabla 18: Resultados artículos de evaluación económica incluidos en la revisión sistemática. Continuación

Estudio y año	Resultados de costes	Resultados efectos	Resultados coste-efectos	Conclusión
Deuffic-Burban et al., 2018⁵²	Coste medio por paciente de por vida (euros): Tratamiento ≥ F2 S1 = 66,69 S2 = 69,09 S3 = 68,78 S4 = 70,92 S5 = 73,57 Tratamiento siempre S1 = 77,26 S2 = 80,16 S3 = 79,45 S4 = 81,78 S5 = 84,92	Tratamiento ≥ F2 (AVAC, por paciente) S1 = 21,306358 S2 = 21,306404 S3 = 21,306403 S4 = 21,306520 S5 = 21,306538 Tratamiento siempre: S1 = 21,308202 S2 = 21,308336 S3 = 21,308268 S4 = 21,308413 S5 = 21,308514	Umbral 32.800 RCEI, Con respecto a S1 (\$/AVAC) Tratamiento ≥ F2 S4 = 26.100 S5 = 147.200 Tratamiento siempre S4 = 21.400 S5 = 31 100 € / AVAC	Cribado universal es la estrategia más eficaz y rentable cuando el tratamiento se inicia independientemente del estadio de fibrosis. No eficiente en el escenario que inicia el tratamiento en personas con fibrosis en estadio ≥ F2
Buti et al., 2018⁶⁵	Coste por persona en euros Población general = 35.497 Grupos de alto riesgo = 17.339 población con mayor prevalencia anti-VHC + grupos de alto riesgo = 27.764	AVAC por persona Población general = 18,7 Grupos de alto riesgo = 16,7 Población con mayor prevalencia anti-VHC + grupos de alto riesgo = 17,7	ICUR (€/AVAC) por persona Población general = 8.914 con respecto grupos de alto riesgo Población general = 7.448 con respecto población con mayor prevalencia anti-VHC + grupos de alto riesgo	La RCEI para la población general frente a los grupos de alto riesgo fue de 8.914 € / AVAC ganado por paciente. La RCEI para la población general frente a la población con mayor prevalencia de anti-VHC más grupos de alto riesgo fue de 7.448 € / AVAC ganado por paciente (umbral 22.000 € – 30.000 €)
Younossi et al., 2018⁵⁵	Coste por persona \$ Población adulta general = 135.279 Detección de cohorte de nacimiento (BCS) = 136.568 Detección de riesgos altos (HRS) = 141.502	AVAC por persona Población adulta general = 12,19 BCS = 11,65 HRS = 11,25	RCEI Población general, frente BSC = 2.568 Población general, frente HRS = 231	La estrategia de cribado rentable frente al cribado de cohortes de nacimiento, y el cribado de alto riesgo, con RCEI de \$ 2568 y \$ 231 respectivamente Por debajo del umbral de 50.000 \$

Tabla 18: Resultados artículos de evaluación económica incluidos en la revisión sistemática. Continuación

<p>Wong et al., 2017⁶⁰</p>	<p>Incrementos del coste, con respecto NO cribado + AAD con interferón, frente al cribado + AAD sin interferón. Por paciente: S1 = 102-108 S2 = 619-681 S3 = 261-284 S4 = 304-328</p>	<p>Incrementos del AVAC, con respecto NO cribado + AAD con interferón, frente al cribado + AAD sin interferón. Por paciente: S1 = 0,0020 S2 = 0,0197 S3 = 0,0080 S4 = 0,088</p>	<p>RCEI, con respecto NO cribado + AAD con interferón, frente al cribado + AAD sin interferón. S1 = 50.490 – 53.938 S2 = 31.468 – 34.600 S3 = 32.712 – 35.619 S4 = 34.614 – 37.167</p>	<p>Detención total, la RCEI de \$ 50.490 / AVAC ganado en comparación con ningún examen de detección. Detección de 25-64, RCEI de \$ 32.712 / AVAC ganado en comparación con ninguna prueba. Este último tiene el RCEI más bajo</p>
<p>Linthicum et al., 2016⁶⁶</p>	<p>Variación de costes millones \$ Cribado actual Con respecto Treat F3-F4 Tto. F2-F4 = -12.008,70 Tto. F0-F4 = -34.896,72 Cribado universal Tto. F3-F4 = 39.405,21 Tto. F2-F4 = 21.860,64 Tto. F0-F4 = -11.816,73</p>	<p>Incremento de AVAC Cribado actual, con respecto Tto. F3-F4 Tto. F2-F4 = 2.426.958 Tto. F0-F4 = 4.223.819 Cribado universal Tto. F3-F4 = 267.230 Tto. F2-F4 = 3.240.048 Tto. F0-F4 = 5.411.407</p>	<p>RCEI, comparación cribado universal, con respecto el Tto. F3-F4 del cribado actual (\$/AVAC) Tto. F3-F4 = 147.458 Tto. F2-F4 = 6.747</p>	<p>El cribado universal genera el mayor valor social neto acumulado en todos los niveles de acceso al tratamiento en comparación con la línea de base. Podría alcanzar el punto de equilibrio en 8 años y acumular 823,53 mil millones \$ adicionales en beneficios sociales netos RCEI menor al umbral para F2-F4</p>

Tabla 18: Resultados artículos de evaluación económica incluidos en la revisión sistemática. Continuación

Estudio y año	Resultados de costes	Resultados efectos	Resultados coste-efectos	Conclusión
Wong et al., 2015⁵⁷	<p>Coste \$ por persona</p> <p>25 a 64 años</p> <p>sin detección = 71.450</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado + ribavarina= 71.450</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado +AAD</p> <p>ribavarina = 71.593</p> <p>examinar + AAD sin interferón = 71.593</p> <p>45 a 64 años</p> <p>sin detección = 83.335</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado + ribavarina = 83.476</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado +AAD</p> <p>ribavarina = 83.672</p> <p>examinar + AAD sin interferón = 83.673</p>	<p>AVAC por persona</p> <p>25 a 64 años</p> <p>sin detección = 13,7653</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado + ribavarina= 13,7685</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado +AAD</p> <p>ribavarina= 13,7716</p> <p>examinar + AAD sin interferón = 13,7729</p> <p>45 a 64 años</p> <p>sin detección = 12,1027</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado + ribavarina = 12,1068</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado +AAD</p> <p>ribavarina = 12,1104</p> <p>examinar + AAD sin interferón = 12,1122</p>	<p>RCEI, con respecto no cribado \$/AVAC</p> <p>25 a 64 años</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado + ribavarina = 38.117</p> <p>examinar + AAD sin interferón = 34.783</p> <p>45 a 64 años</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado + ribavarina= 34.359</p> <p>cribar + tratar con interferón pegilado +AAD ribavarina= 55.151</p> <p>examinar + AAD sin interferón = 36.471</p>	<p>Eficiente en el cribado en personas de 25 – 64 años, con independencia del tratamiento. La ICER más rentable con tratamiento AAD sin interferón; \$ 34.783 personas de 25 – 44 y 35.562 \$ por AVAC de 45-64 con respecto a la no detección</p>
Eckman et al., 2013⁵⁸	<p>Coste \$ por persona</p> <p>Sin cribado = 952,67</p> <p>Cribado población adulta = 1.111,50</p>	<p>AVAC por persona</p> <p>Sin cribado = 20,6839</p> <p>Cribado población adulta = 20,6873</p>	<p>RCEI</p> <p>47.276 \$ por año de vida adicional ajustado por calidad (AVAC) ganado, Cribado frente al no cribado</p>	<p>Por debajo de una prevalencia del 0,84 %, el cribado ya no es rentable (RCEI mayor de 50.000 \$/AVAC)</p> <p>RCEI de 47.276 \$/AVAC, por debajo del umbral, comparándolos con la no detección</p>
Ruggeri et al., 2013⁵³	<p>Coste por persona (€)</p> <p>Cribado población general = 25.341,07</p> <p>Sin cribado = 15.661,57</p>	<p>AVAC por persona</p> <p>Cribado población general = 27,31</p> <p>Sin cribado= 25,43</p>	<p>RCEI</p> <p>5.171,23 €/AVAC, con respecto no cribado</p>	<p>RCEI por debajo de umbral 60.000 €</p> <p>Tan pronto como aumenta la edad de la población objetivo, aumenta el coste incremental asociado con la estrategia de detección, mientras que la ganancia de AVAC disminuye</p>

Tabla 18: Resultados artículos de evaluación económica incluidos en la revisión sistemática. Continuación

Estudio y año	Resultados de costes	Resultados efectos	Resultados coste-efectos	Conclusión
Coffin et al., 2012⁵⁹	Coste \$, por detección Factores de riesgo = 59.938 Población general 15 % examinado = 60.269 Población general 60 % examinado = 61.337	AVAC/ detección Factores de riesgo = 13,50 Población general 15 % examinado = 13,54 Población general 60 % examinado = 13,63	RCEI, con respecto cribado población de riesgo \$/ AVAC Población general 15 % examinado = 7.900 Población general 60 % examinado = 10.900	RCEI \$10.900 cribado población general frente cribado basado en factores de riesgo. (umbral 50.000 dólares/AVAC)

AAD: agentes antivirales directos; AVAC: Año de vida ajustado por calidad; BCS: Detección por cohorte de nacimiento; HRS: Detección de riesgos altos; HSH: Hombres que tienen sexo con hombres; GEP: Grupo de edad poblacional. RCEI: Ratio Coste-efectividad incremental; UDIS: Usuarios de drogas inyectables

Discusión

La pandemia de hepatitis víricas ocasiona la muerte de 1,4 millones de personas en todo el mundo, mortalidad comparable con la del VIH y la tuberculosis. De esas muertes, aproximadamente el 48 % se atribuyen al VHC²⁷. Esto justifica la publicación desde la OMS de la primera Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021, donde se propone como objetivo mundial la eliminación, a más tardar en 2030, de la amenaza que supone para la salud pública esta enfermedad²⁷, estableciendo metas como la reducción de las nuevas infecciones en un 90 % y de la mortalidad en un 65 %⁶⁸. Como consecuencia, se exigirá un cambio en la respuesta a la hepatitis, concediendo mayor prioridad en el ámbito de la salud pública²⁷ para identificar al 90 % de las personas con infección crónica y administrar tratamiento al 80 % de los pacientes diagnosticados⁴². No obstante, en España más del 80 % de las personas con infección por VHC refiere exposiciones o situaciones de riesgo para la transmisión, población en la que el programa de cribado está considerado dentro de la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud.

Las revisiones sistemáticas publicadas no recuperaron ningún estudio en el que se evaluara la efectividad clínica de los programas de cribado frente a otras alternativas. Resultado de la actualización realizada, solo se identificó un estudio original desarrollado en Egipto⁴⁹, donde la campaña de cribado se comparó con una cohorte retrospectiva. En este trabajo, los autores concluyeron que la cifra de curación fue mayor durante el programa de cribado. Este resultado se muestra, a priori, esperanzador, debido al potencial beneficio que supondría el tratamiento de más pacientes en estadios previos al desarrollo de cirrosis, factor que podría reducir la frecuencia de futuras complicaciones, el desarrollo de carcinoma hepatocelular, la mortalidad relacionada con la infección por VHC y la carga económica de la enfermedad^{17,49}. Sin embargo, el estudio no ofreció datos sobre una disminución de la mortalidad o de la prevalencia, resultados que serían esperables cuando el tratamiento es curativo. Por lo tanto, no se dispone de evidencia empírica de que hacer el diagnóstico en la etapa de diagnóstico precoz es mejor que hacerlo en la fase de diagnóstico habitual⁶⁹.

Para afirmar como probada la efectividad de un programa de cribado, además de tener suficiente evidencia de los beneficios del programa para reducir la morbilidad y mortalidad, hay que sumar que el beneficio sea superior a los efectos adversos, que tenga una cobertura amplia, que sea aceptado por la población para maximizar la adherencia, así como disponibilidad de servicios especializados para completar el diagnóstico y

seguimiento de los participantes con resultado positivo y una correcta utilidad y rendimiento, que aumenta a mayor prevalencia de la enfermedad y sensibilidad de la prueba⁶⁹.

Seguridad de los programas de cribado

Los posibles efectos secundarios del diagnóstico precoz son fundamentalmente los derivados de los falsos positivos, que producen ansiedad y práctica de pruebas de confirmación diagnóstica innecesaria, y el fenómeno del etiquetado, o proceso psicológico producido en una persona que se siente sana al comunicársele la probable existencia de una enfermedad⁵². En el estudio original identificado, se registró un 48,5 % de cribados positivos sin infección activa, cifra algo superior al del programa de cribado de Georgia, con un 32 %⁷⁰. No obstante, en España se hace diagnóstico en un paso, por lo que no se producirían falsos positivos en el cribado.

Por otro lado, el tratamiento de todos los casos podría conducir a un mayor número de efectos adversos, aunque el perfil de seguridad de los AAD es mejor que el del tratamiento con interferón. También a tener en cuenta que las personas que tienen coinfección VHC/VHB tratados para la infección por VHC podrían estar a riesgo de reactivación de la hepatitis B¹⁷.

El hecho de que las actividades de cribado se realizan sobre personas sanas obliga a ser estrictos en el cumplimiento de la seguridad de una intervención que no ha sido demandada por el paciente y exige la observación de forma especialmente cuidadosa del cumplimiento de principio ético *primun non nocere*. Del mismo modo, el riesgo que conlleva toda intervención médica, hace necesario asegurar que los pacientes entienden de forma realista los beneficios y los inconvenientes del cribado, proporcionando información neutra y objetiva sin minimizar u ocultar limitaciones y riesgos de los programas de cribado, preservando así el principio de autonomía⁷¹.

Implicaciones en la organización de los sistemas sanitarios. Cascada de cuidados

Los programas de actividades preventivas implican una importante inversión de recursos, sobre todo humanos y organizativos, y por tanto, deben justificar su utilidad en la práctica clínica en términos de eficacia, efectividad, eficiencia, seguridad, equidad y calidad, frente a otras alternativas de priorización del sistema sanitario⁶⁹. Esto justifica que, antes de la implantación de un programa de cribado, se debe realizar un estudio sobre la dotación del personal y equipo necesario, adecuada organización

para evitar pérdidas, previsión de flujo de pacientes en los diferentes escalones de cribado, asegurar la intervención adecuada, cálculo de costes, estimación de los posibles efectos secundarios, etc.⁶⁹ Todo ello debe garantizar la igualdad en la captación y seguimiento del proceso de atención entre las poblaciones⁷¹. En este sentido, la prescripción del tratamiento se realiza en el ámbito hospitalario especializado, limitando su acceso a áreas rurales o remotas. La simplificación del algoritmo diagnóstico y de los cuidados es un área prioritaria si la puesta en marcha del programa de cribado ocasiona un aumento del número de diagnósticos^{13,37}.

Recomendaciones de otros organismos

A pesar de la no recuperación de estudios que evalúen directamente la efectividad clínica del cribado de VHC en población sin antecedentes conocidos a exposición de riesgo, organismos americanos como los CDC⁹ y la USPSTF⁵⁰ han ampliado recientemente la recomendación de realizar el cribado poblacional, incluyendo no solo a determinadas cohortes de población (recomendación realizada en 2013)⁷², sino a todos los adultos de ≥ 18 años al menos una vez a lo largo de la vida. Tanto en la recomendación de cribado a las cohortes de población nacidas entre 1945 y 1965 como en la publicada en 2020, incluyendo a todos los adultos, los autores se basan en evidencia indirecta sobre el resultado de los regímenes terapéuticos en la RVS, unido a la validez diagnóstica de las pruebas disponibles para la identificación de la infección. Así, concluyen que el beneficio del cribado sería moderado (grado de recomendación B).

La indicación de cribar sólo a ciertas cohortes de edad se basó en asimilar el potencial beneficio al obtenido en los cribados limitados a personas con exposiciones de riesgo, debido a la posible relación de la infección en esos grupos con situaciones en centros sanitarios que hubieran implicado reutilización de material sanitario sin esterilizar^{42,72}. Siguiendo esta línea, la OMS recomienda ofrecer las pruebas para el diagnóstico de la hepatitis C a la población más afectada por la infección, ya sea por formar parte de la población con mayor seroprevalencia ($\geq 2\%$ ó $\geq 5\%$ dependiendo del contexto epidemiológico del país) o aquellos que tienen una historia de exposición o contactos de alto riesgo para infección por VHC. Esta recomendación débil se basó en evidencia de baja calidad (según la metodología GRADE). La OMS afirma que la mayoría de los países tienen al menos algún componente epidémico de cohorte de nacimiento donde el cribado podría ser coste efectivo. En la mayoría de las situaciones epidemiológicas, el cribado rutinario de toda la población podría no ser coste-efectivo¹⁷.

Por otro lado, en Canadá la recomendación es en contra de la realización del cribado poblacional de la hepatitis C⁴¹. Esta recomendación la realiza la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* en base a la revisión sistemática realizada por la CADTH en 2017³⁸, en la que no se identificaron estudios sobre el beneficio del cribado en resultados directos, y a un modelo en el que se estimaron posibles resultados en mortalidad hepática, carcinoma hepatocelular y cirrosis descompensada, aunque los autores los calificaron como de baja calidad. En este modelo, asumiendo que el 89 % de los casos identificados recibirían tratamiento, se estimó que el cribado evitaría 26 casos de cirrosis descompensada y 20 casos de carcinoma hepatocelular, contribuyendo a salvar 40 vidas de una cohorte de 100.000 personas cribadas seguidas durante toda la vida.

Países como Alemania, Reino Unido, Francia o Irlanda continúan con la recomendación de realizar el cribado en los grupos con mayor riesgo de infección o con mayor exposición^d.

Programas de cribado poblacional en funcionamiento

La decisión de desarrollar un programa de cribado precisa de una evaluación externa e interna en la que participen personas que se van a beneficiar, profesionales y administración. Las personas mejorarán su adherencia al programa si perciben la enfermedad como grave, si la prueba de cribado es aceptable y la expectativa de resultados claramente favorable. Los profesionales valoran los resultados en función de resultados en salud, facilidad de aplicación de las pruebas y de los procedimientos posteriores. Y por último, las autoridades pondrán el acento en la relación entre el coste y el beneficio en salud⁶⁹.

Hay varios países que han desarrollado planes de eliminación del VHC. En Georgia (primer país del mundo con un programa nacional de eliminación de hepatitis C)⁷⁰, con una alta prevalencia de VHC (5,4 % de los adultos), desde 2015 se está desarrollando un programa de eliminación⁷³.

^d Puede consultar los documentos correspondientes a Alemania en https://www.iqwig.de/download/s16-04_screening-for-hepatitis-c_extract-of-final-report_v1-0.pdf?rev=117386

Francia: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911891/fr/hepatite-c-prise-en-charge-simplifiee-chez-l-adulte#toc_1_5

Irlanda: <https://www.gov.ie/en/collection/e4bb9d-hepatitis-c-screening/>

La recomendación de cribar en determinadas cohortes de nacimiento es considerada por el Departamento de Salud de Irlanda en determinadas ocasiones.

Reino Unido: El Reino Unido no ha publicado actualización al documento “*Hepatitis B and C testing: people at risk of infection*”, de 2013. En lo referente a las condiciones del cribado debemos atenernos a ese documento (<https://www.nice.org.uk/guidance/ph43>)

Desde abril de 2015 hasta diciembre de 2018 se cribó al 39,6 % de la población adulta del país, de los que el 8,9 % tuvieron un resultado positivo. De todos ellos, el 68 % fueron diagnosticados de infección activa, de las que el 78,6 % iniciaron tratamiento antiviral, lo que supuso un 20 % de la población diana. Los autores reconocen que el acceso al tratamiento es la piedra angular. Otras barreras fueron los costes de las pruebas diagnósticas, la escasez de centros para la realización del cribado y el tratamiento, y la necesidad de programas para realizar el seguimiento de los infectados. Debido a estos factores, desde el inicio del programa, a más de un 20 % de los pacientes positivos en el cribado no se les realizó la prueba de confirmación diagnóstica para confirmar infección activa. No obstante, aproximadamente un tercio de la población infectada con VHC estimada fue identificada y tratada con el programa de cribado, evitando alrededor de 3000 muertes y 30.000 nuevas infecciones. Las iniciativas puestas en marcha para mejorar el programa pasan por conseguir integrar el cribado, los cuidados y la administración del tratamiento en atención primaria⁷⁰.

Es España, se realizó un estudio en 2015-2017 en Valencia, invitando a participar en el cribado a 11.500 adultos >18 años, de los que el 11,16 % aceptaron participar. De ellos, el 1,58 % resultaron positivos en el cribado, todos ellos conocedores de su infección previamente a su participación en el estudio⁷⁴.

Aspectos económicos

Este trabajo no contempló la realización de una evaluación económica propia sino una revisión de la literatura publicada, que resultó abundante. Sin embargo, es destacable previamente que, como se indica en los resultados de esta revisión sobre los aspectos de eficacia y seguridad, no tenemos evidencia clara que permita concluir que es recomendable un cribado poblacional global, por tanto, hacer una evaluación económica supone una modelización teórica basada en suposiciones y asunciones que evalúan la eficiencia económica de esta estrategia. Especialmente importante son los parámetros la prevalencia y sobre efectividad de los cribados considerados, que requerirían de una evidencia de mejor calidad, por tanto, los resultados de los trabajos revisados sobre eficiencia económica deben asumirse con la debida cautela.

Resulta compleja la agrupación de los resultados de los estudios por las distintas características de los sistemas sanitarios y, en la medida de lo posible, esto se ha tratado de compensar incluyendo, en primer lugar, las evaluaciones económicas publicadas que realmente incluyeran cribados poblacionales y no únicamente subgrupos de poblaciones específicas, donde es más eficiente el cribado, como así indican algunos resultados previos^{56,61}.

Los resultados recopilados en esta revisión de aspectos económicos así lo confirman, en los casos de comparación del cribado poblacional frente al no cribado, se han encontrado resultados que indican que resulta una intervención eficiente en términos económicos, con valores de las ratios coste-utilidad por debajo de los umbrales de decisión habitualmente considerados, aunque este escenario no sería realista en la mayoría de los contextos sanitarios pues sí existen ya estrategias de cribado. Los estudios más antiguos recopilados, de 2012 y 2013^{53,58}, y los de Wong de 2015⁵⁷ y 2017⁶⁰ incluidos ofrecían cifras de la ratio coste-efectividad más elevadas, pero debe considerarse que utilizaban tratamientos previos a los AAD con IFN-RVB, por tanto, de menor eficacia que explicarían mayores ratios. Este hecho no se consideró un criterio de exclusión de los estudios a priori, si bien podrían considerarse actualmente superadas dichas comparaciones por los tratamientos más avanzados. No obstante lo anterior, es importante que cada sistema sanitario haga una evaluación de impacto presupuestario de cuánto supondría implantar una medida de este tipo a largo plazo para verificar si, aun resultando una medida eficiente, puede ser asumible presupuestariamente, pues el ahorro generado por los casos evitados se genera a largo plazo. Los resultados mostrados son coincidentes con otros trabajos de revisión anteriores⁸² que con una búsqueda hasta 2018 y diez estudios incluidos sobre cribado universal seguido de tratamiento con AAD afirman que el cribado es coste-efectivo especialmente para poblaciones con mayor riesgo. Si bien algunos autores llegan a recomendar una estrategia de cribado poblacional universal con combinación de tratamiento con AAD para alcanzar el objetivo de la OMS de eliminar el VHC para 2030, es cierto que los resultados recopilados indican que el cribado de subgrupos de edad específicos resulta una estrategia dominante (es decir, de mejor resultados en salud con ahorro de costes) pues los costes de cribar y tratamiento superan el coste que generaría la historia natural de la enfermedad.

Limitaciones de la revisión

La revisión está limitada por no recuperación de estudios que evalúen directamente la efectividad clínica del programa de cribado frente al no cribado. Los principales resultados buscados fueron a largo plazo, como la incidencia de cáncer hepatocelular, cirrosis o mortalidad, sin embargo, estos resultados a largo plazo son difíciles de encontrar en los estudios clínicos. Este hecho condiciona que no se puedan proporcionar conclusiones sólidas derivadas de esta revisión sistemática.

Lagunas en el conocimiento y barreras a la eliminación del VHC

La principal laguna es la falta de estudios que evalúen los beneficios, daños y otras potenciales consecuencias de los programas de cribado poblacionales⁴¹. Concretamente, se precisan estudios que comparen tratamientos en estadios iniciales frente a estadios avanzados de fibrosis, ya que, aunque la historia natural de la enfermedad es conocida, hay incertidumbre sobre los factores que influyen en la progresión de la enfermedad y cómo afectarían a la proporción de personas que desarrollarán la enfermedad hasta estadios finales, en algunos casos incluso alcanzando la RVS. También supondría una barrera a la eliminación de la enfermedad las restricciones en la indicación de la terapia con AAD que afectarían a la población con factores de riesgo como personas que se inyectan drogas, ya que en algunos países de Europa (no en España) y EE.UU se requiere documentar la abstinencia a drogas y alcohol antes de tener acceso al tratamiento^{13,75}. En estos casos se plantea una cuestión ética el restringir el acceso a un tratamiento que tiene una alta tasa de cura con pocos efectos adversos asociados¹⁷.

Conclusiones

- Las revisiones sistemáticas localizadas no incluyeron ningún estudio que evaluara la efectividad clínica del cribado poblacional de la hepatitis C comparado con el no cribado u otras estrategias de cribado. El único estudio posterior a la publicación de las revisiones sistemáticas, no ofreció datos sobre una disminución de la mortalidad o de la prevalencia de la hepatitis C derivada del cribado poblacional.
- No se localizaron suficientes estudios para evaluar la seguridad del cribado poblacional de la hepatitis C.
- El cribado poblacional se puede considerar eficiente bajo los umbrales de decisión habitual en términos de coste por AVAC frente a no cribar según los resultados localizados, si bien no es aplicable al contexto del Sistema Nacional de Salud donde sí existen estrategias de cribado. El cribado de subgrupos específicos de población es la alternativa más eficiente, con resultados incluso de dominancia (mejor resultado en salud con ahorro de coste). Además de la eficiencia económica de los programas, habría que considerar una valoración de impacto presupuestario para cada sistema de salud para verificar si es asumible financieramente.

Referencias

1. Cerdá T, Ascunce N, García A. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología (SEE); 2006 [acceso 29/04/2021]. URL: https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia3_cribado.pdf
2. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2010 [acceso 28/01/2021]. URL: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/Cribado_poblacional.pdf
3. Wald NJ. The definition of screening. J Med Screen. 2001; 8:1. [https://doi.org/10.1136 %2Fjms.8.1.1](https://doi.org/10.1136%2Fjms.8.1.1)
4. Ruf M, Morgan O. Diagnosis and screening [Internet]. London: Health Knowledge Public Health Textbook. UK Department of Health; 2008. [acceso 12/02/2020]. URL: <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/disease-causation-diagnostic/2c-diagnosis-screening>
5. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA). Protocolo de vigilancia y alerta de hepatitis C [Internet]. Sevilla: SVEA; 2016 [acceso 14/04/2021]. URL: https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af95879ccbb7_hepatitis_c.pdf
6. Hernando V, Ruiz-Algueró M, Díaz A y Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Vigilancia epidemiológica de la hepatitis C en España, 2019 [Internet]. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III; 2020 [acceso 14/04/2021]. URL: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos %20A-Z/Hepatitis %20C/Vigilancia_HepatitisC_2019.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Hepatitis%20C/Vigilancia_HepatitisC_2019.pdf)
7. Estirado A, Justo S, Limia A, Rodríguez I, Arce A, del Amo J. Prevalencia de la infección por hepatitis C en población general en España; 2017-2018. Resultados del 2º Estudio de Seroprevalencia en España (2017-2018) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [acceso 02/04/2020]. URL: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME_INFECION_VHC_ESPANA2019.pdf

8. Abraira L, Casás A, García A, Guillán B, Jorge RJ. Guía de práctica clínica hepatitis C [Internet]. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidad, Xunta de Galicia; 2014 [acceso 07/05/2020]. URL: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_531_Hepatitis_C_actualizacion12.pdf
9. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson B. CDC Recommendations for hepatitis C screening among adults – United States, 2020 [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [acceso 13/10/2020]. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6902a1>
10. Hedskog C, Parhy B, Hyland RH, Stamm LM, Brainard DM, Subramanian MG, et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J Infect Dis.* 2018; 218:1722-29. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy401>
11. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. HCV Classification [Internet]. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). sl: ICTV; 2021 [acceso 07/06/2021]. URL: https://talk.ictvonline.org/ictv_wikis/flaviviridae/w/sg_flavi/56/hcv-classification
12. World Health Organization (WHO). Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [acceso 23/04/2020]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442272/pdf/Bookshelf_NBK442272.pdf
13. Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, Atun R, Burry JR, Cheinquer H, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4:135-84. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30270-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30270-X)
14. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014; 59:765–73. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu447>
15. Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: a systematic review. *Sex Transm Infect* 2012; 88:558–64. <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2012-050566>
16. Dienstag JL. Hepatitis crónica. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 20e. McGraw-Hill; Acceso 11/06/2021. URL: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=197388856>

17. World Health Organization (WHO). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [acceso 2/04/2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf>
18. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid; Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2015 [acceso 07/04/2020]. URL: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/docs/plan_estragico_hepatitis_C.pdf
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Disease data from ECDC Surveillance Atlas - hepatitis C [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019 [acceso 23/04/2021]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/data-tools>
20. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance report. Hepatitis C. Annual Epidemiological Report for 2017 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019 [acceso 21/04/2020]. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-hepatitis-C.pdf
21. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018 [Internet]. Madrid: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE); 2020 [acceso 11/06/2021]. URL: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/INFORMES_%20RENAVE/RENAVE_Informe_anual_2017-2018.pdf
22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance report. Hepatitis C. Annual Epidemiological Report for 2016 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2018 [acceso 21/04/2020]. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-hepatitis-C.PDF
23. Mason LMK1, Duffell E, Veldhuijzen IK, Petruti U, Bunge EM, Tavoschi L. Hepatitis B and C prevalence and incidence in key population groups with multiple risk factors in the EU/EEA: a systematic review. *Eurosurveillance*. 2019; 24: 1800614. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.30.1800614
24. Graham CS, Trooskin S. Universal Screening for hepatitis C virus infection. A step toward elimination. *JAMA*. 2020; 323(10):936-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22313>

25. Yartel AK, Rein DB, Brown KA, Krauskopf K, Massoud OI, Jordan C, et al. Hepatitis C virus testing for case identification in persons born during 1945-1965: Results from three randomized controlled trials. *Hepatology*. 2018; 67(2):524-33. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29548>.
26. García A. Carga de enfermedad por hepatitis C en España [tesis doctoral]. Elche: Universidad Miguel Hernández; 2012 [acceso 20/04/2020]. URL: [http://dspace.umh.es/bitstream/11000/5452/1/TD %20Garc %C3 %ADa %20Fulgueira %2C %20Ana.pdf](http://dspace.umh.es/bitstream/11000/5452/1/TD%20Garc%C3%ADa%20Fulgueira%2C%20Ana.pdf)
27. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia Mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021. Hacia el fin de las hepatitis víricas [Internet]. Geneve: OMS; 2016 [acceso 20/04/2021]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250578/WHO-HIV-2016.06-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. Fisterra. Marcadores de hepatitis vírica [Internet]. Barcelona: Elsevier; 2019 [acceso 11/06/2021]. URL: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/hepatitis-c-cronica/>
29. Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Screening for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013; 158:101-8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00574>
30. Fuertes A. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de la hepatitis C [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2018 [acceso 06/05/2020]. URL: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/hepatitisc.pdf>
31. Kotha S, Neong S, Patel K. Serum biomarkers for diagnosis and monitoring viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018; 18:713-22. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1496020>
32. Pondé RAA. The serological markers of acute infection with hepatitis A, B, C, D, E and G viruses revisited. *Arch Virol*. 2017; 162:3587-602. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3538-3>
33. Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12:302-14. [https://dx.doi.org/10.1097 %2FCOH.0000000000000370](https://dx.doi.org/10.1097%2FCOH.0000000000000370)
34. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:1031-48. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000370>

35. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 Suppl 1:S43-8. <https://doi.org/10.1093/cid/cis368>
36. Chou R, Dana T, Fu R, Zakher B, Wagner J, Ramirez S, et al. Screening for hepatitis c virus infection in adolescents and adults: a systematic review update for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 188. AHRQ Publication No. 19-05256-EF-1 [internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2020 [acceso 01/10/2020]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554896/pdf/Bookshelf_NBK554896.pdf
37. Buti M, Crespo J, García F. Diagnóstico de la hepatitis C en un solo paso [Internet]. Madrid: Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC GEHEP); 2016 [acceso 07/05/2020]. URL: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2016/01/DX1P-AEEH-AEHVE-SEIMC-SEPD-definitivo.pdf>
38. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Screening for hepatitis C virus: a systematic review [Internet]. Ottawa: CADTH; 2017 [acceso 31/03/2020]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481446/pdf/Bookshelf_NBK481446.pdf
39. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2018; 69:461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
40. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Hepatitis C: new models of care for drugs services [Internet]. Lisboa: EMCDDA; 2019 [acceso 22/10/2020]. URL: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/11482/Hepatitis-C-new-models-of-care-for-drugs-services_WEB.pdf
41. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on hepatitis C screening for adults. *CMAJ*. 2017;189:E594-604. <https://doi.org/10.1503/cmaj.161521>
42. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Guía de cribado de infección por el VHC [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2020 [acceso 02/09/2020]. URL: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DE_CRIBADO_DE_LA_INFECCION_POR_EL_VHC_2020.pdf
43. Kim NJ, Locke CJ, Park H, Magee C, Bacchetti P, Khalili M. Race and Hepatitis C Care Continuum in an Underserved Birth Cohort. *J Gen Intern Med*. 2019; 34:2005-13. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4649-6>

44. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135:507-11. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
45. Puñal-Riobóo J, Baños E, Varela L, Castillo MA, Atienza G, Ubago R et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias [Internet]. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t; 2016 [acceso 25/04/2022]. URL: https://avalia-t.sergas.es/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf
46. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017; 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
47. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
48. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. 2014; 92:82-8. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002>
49. Waked I, Esmat G, Elsharkawy A, El-Serafy M, Abdel-Razek W, Ghalab R, et al. Screening and Treatment Program to Eliminate Hepatitis C in Egypt. *N Engl J Med*. 2020; 382:1166-74. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsr1912628>
50. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for hepatitis c virus infection in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020; 323:970-75. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1123>
51. Lim AG, Walker JG, Mafirakureva N, Khalid GG, Qureshi H, Mahmood H, et al. Effects and cost of different strategies to eliminate hepatitis C virus transmission in Pakistan: a modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 2020; 8: e440–e450. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30003-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30003-6)
52. Deuffic-Burban S, Huneau A, Verleene A, Brouard C, Pillonel J, Le Strat Y, et al. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. *J Hepatol*. 2018; 69: 785–792. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.027>

53. Ruggeri M, Coretti S, Gasbarrini A, Cicchetti A. Economic assessment of an anti-HCV screening program in Italy. *Value Health*. 2013; 16: 965–972. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.07.005>
54. Kondili LA, Gamkrelidze I, Blach S, Marcellusi A, Galli M, Petta S, et al. Optimization of hepatitis C virus screening strategies by birth cohort in Italy. *Liver Int*. 2020; 40: 1545–1555. <https://doi.org/10.1111/liv.14408>
55. Younossi Z, Blissett D, Blissett R, Henry L, Younossi Y, Beckerman R, Hunt, S. In an era of highly effective treatment, hepatitis C screening of the United States general population should be considered. *Liver Int*. 2018; 38: 258–265. <https://doi.org/10.1111/liv.13519>
56. Tatar M, Keeshin SW, Mailliard M, Wilson FA. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Hepatitis C Virus Screening in the United States. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(9): e2015756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15756>
57. Wong WWL, Tu HA, Feld JJ, Wong T, Krahn M. Cost-effectiveness of screening for hepatitis C in Canada. *CMAJ* 2015; 187: E110–E121. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140711>
58. Eckman MH, Talal AH, Gordon SC, Schiff E, Sherman KE. Cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis C infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013; 56: 1382–1393. <https://doi.org/10.1093/cid/cit069>
59. Coffin PO, Scott JD, Golden MR, Sullivan SD. Cost-effectiveness and population outcomes of general population screening for hepatitis C. *Clin Infect Dis*. 2012; 54: 1259–1271. <https://doi.org/10.1093/cid/cis011>
60. Wong WWL, Erman A, Feld JJ, Krahn M. Model-based projection of health and economic effects of screening for hepatitis C in Canada. *CMAJ Open* 2017; 5: E662–E672. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20170048>
61. Krauth C, Rossol S, Ortsäter G, Kautz A, Krüger K, Herder B, Stahmeyer J. T. Elimination of hepatitis C virus in Germany: Modelling the cost-effectiveness of HCV screening strategies. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1019). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4524-z>
62. Eckman MH, Ward JW, Sherman KE. (2019). Cost effectiveness of universal screening for hepatitis C virus infection in the era of direct-acting, pangenotypic treatment regimens. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17: 930–939.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.08.080>
63. Opstaele L, Bielen R, Bourgeois S, Moreno C, Nevens F, Robaey G, et al. Who to screen for hepatitis C? A cost-effectiveness study in Belgium of comprehensive hepatitis C screening in four target groups. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019; 82:379–387.

64. Crespo J, Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llorca J, et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in a country with universal access to direct-acting antiviral agents: Data for designing a cost-effectiveness elimination policy in Spain. *J Viral Hepat.* 2020; 27:360-370. <https://doi/10.1111/jvh.13238>
65. Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ, Sabater E, Esteban R. Healthcare value of implementing hepatitis C screening in the adult general population in Spain. *PLoS ONE.* 2018; 13(11):e0208036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208036>
66. Linthicum MT, Gonzalez YS, Mulligan K, Moreno GA, Dreyfus D, Juday T, et al. Value of expanding HCV screening and treatment policies in the United States . *Am J Manag Care.* 2016; 22:P227–SP235.
67. Fuentes F, Sánchez L, Navarro A, Gámez V, Fernández J, Benito H. Evaluación económica de medicamentos: puntos a considerar para no perderse [Internet]. *Bol Farmacoterap Castilla La Mancha.* 2014 [acceso 25/04/2022]; XV(2):1-8. URL https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/eval_econom.pdf
68. World Health Organization (WHO). *Global Hepatitis Report 2017* [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [acceso 22/04/2021]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/global-hepatitis-report-2017>
69. González de Dios J, Mollar J, Rebagliato M. Evaluación de las pruebas y programas de detección precoz (cribado o screening) de enfermedades. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2005;7:593-617.
70. Averhoff F, Shadaker S, Gamkrelidze A, Kuchuloria T, Gvinjilia L, Getia V, et al. Progress and challenges of a pioneering hepatitis C elimination program in the country of Georgia. *J Hepatol.* 2020; 72:680-687. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.019>
71. García Aguado J. Cribar o no cribar: ¿esa es la cuestión? En: *AEPap* (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2017.* Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 211-221.
72. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013; 159:349-57. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00672>
73. Popping S, Bade D, Boucher C, van der Valk M, El-Sayed M, Sigurour O, et al. The global campaign to eliminate HBV and HCV infection: International Viral Hepatitis Elimination Meeting and core indicators for development towards the 2030 elimination goals. *J Virus Erad.* 2019; 5:60-66.

74. Carvalho-Gomes Â, Cubells A, Pallarés C, Hontangas V, Conde I, Di Maira T, et al. A population-based screening for hepatitis C antibodies and active infection using a point-of-care test in a low prevalence area. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228351>
75. Matičić M, Lombardi A, Mondelli MU, Colombo M; ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Elimination of hepatitis C in Europe: can WHO targets be achieved? *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26:818-823. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.014>
76. Barth C, Neusser S, Biermann J, Wasem J, Berg T, Wiegand J, et al. Budget impact analysis on the introduction of a guideline based hepatitis B and C screening into a routine check-up in the German primary care setting. *Scand J Gastroenterol*. 2018; 53: 76–82. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1390599>
77. Bruggmann P, Negro F, Bihl F, Blach S, Lavanchy D, Müllhaupt B, et al. Birth cohort distribution and screening for viraemic hepatitis C virus infections in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2015; 145:w14221. <https://doi.org/10.4414/smw.2015.14221>
78. Chhatwal J, Chen Q, Wang X, Ayer T, Zhuo Y, Janjua N Z, et al. Assessment of the feasibility and cost of hepatitis C elimination in Pakistan. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(5): e193613. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3613>
79. Chhatwal J, Sussman NL. Universal screening for hepatitis C: an important step in virus elimination. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17:835–837. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.002>
80. El-Ghitany EM. Cost-effectiveness of EGCRISC application versus hepatitis C virus mass screening in Egypt. *J Infect Pub Health*. 2019; 12: 442–444. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.08.004>
81. Gountas I, Sypsa V, Hatzakis A, Gountas I, Hatzakis A, Papatheodoridis G, et al. Economic evaluation of the hepatitis C elimination strategy in Greece in the era of affordable direct-acting antivirals. *World J Gastroenterol*. 2019; 25:1327–1340. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1327>
82. Ledesma F, Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MÁ, Esteban R. Is the universal population hepatitis C virus screening a cost-effective strategy? A systematic review of the economic evidence. *Rev Esp Quimioter*. 2020; 33:240–248. <https://doi.org/10.37201/req/030.2020>

Anexos

Anexo1. Estrategia de búsqueda

Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily < 1946 to September 25, 2020>

- #1. exp hepatitis c, chronic/ or exp hepatitis c/
- #2. (hepatitis C or hep C * or HCV).ti,ab.
- #3. 1 or 2
- #4. exp Mass screening/
- #5. ((public\$ or communit\$ or universal\$ or mass or unrestricted or asymptomatic or "without symptom*" or "no symptom*") adj3 screen\$).ti,ab.
- #6. 4 or 5
- #7. 3 and 6
- #8. Comment/ or letter/ or editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/))
- #9. (letter or "case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news or abstract)).pt.
- #10. 8 or 9
- #11. 7 not 10
- #12. limit 11 to yr="2013 -Current"
- #13. exp Systematic Review/ or "systematic review".ti,ab.
- #14. 12 and 13
- #15. limit 11 to yr="2019 -Current"

Pubmed_ ahead of print

- #1. ("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR "Hepatitis C"[Mesh]
- #2. hepatitis C[Title/Abstract] OR hep C*[Title/Abstract] OR HCV[Title/Abstract]
- #3. #1 OR #2
- #4. #"Mass Screening"[Mesh]

- #5. ((public* or communit* or universal* or mass or unrestricted or asymptomatic or "without symptom*" or "no symptom*") AND screen*)[Title/Abstract]
- #6. #4 OR #5
- #7. #6 AND #3
- #8. pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]
- #9. #7 AND #8
- #10. #7 AND #8 Filters: Systematic Review
- #11. "Systematic Review" [Publication Type] OR "Systematic Review"[Title] Filters: Systematic Review
- #12. #9 AND #11 Filters: Systematic Review

Embase

- #1. 'chronic hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c'/exp
- #2. 'hepatitis c':ti,ab OR 'hep c*':ti,ab OR hcv:ti,ab
- #3. #1 OR #2
- #4. 'mass screening'/exp
- #5. ((public* OR communit* OR universal* OR mass OR unrestricted OR asymptomatic OR 'without symptom*' OR 'no symptom*') NEAR/3 screen*):ti,ab
- #6. #4 OR #5
- #7. #3 AND #6
- #8. 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter' OR 'editorial'/exp
- #9. #7 NOT #8
- #10. #7 NOT #8 AND [2013-2020]/py
- #11. 'systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab
- #12. #10 AND #11
- #13. #12 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim
- #14. #9 AND [2019-2020]/py AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA EFICIENCIA ECONÓMICA

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily < 1946 to May 27, 2021>

Search Strategy:

1	exp hepatitis c, chronic/ or exp hepatitis c/
2	(hepatitis C or hep C * or HCV).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp Mass screening/
5	((public\$ or communit\$ or universal\$ or mass or open\$ or unrestricted or group\$ or asymptomatic or "without symptom*" or "no symptom*") adj3 screen\$).ti,ab.
6	4 or 5
7	3 and 6
8	Comment/ or letter/ or editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/))
9	(letter or "case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news or abstract)).pt.
10	8 or 9
11	7 not 10
12	Economics/
13	"costs and cost analysis"/
14	Cost allocation/
15	Cost-benefit analysis/
16	Cost control/
17	Cost savings/
18	Cost of illness/
19	Cost sharing/
20	"deductibles and coinsurance"/
21	Medical savings accounts/
22	Health care costs/
23	Direct service costs/
24	Drug costs/
25	Employer health costs/
26	Hospital costs/
27	Health expenditures/
28	Capital expenditures/
29	Value of life/
30	exp economics, hospital/
31	exp economics, medical/
32	Economics, nursing/

33	Economics, pharmaceutical/
34	exp "fees and charges"/
35	exp budgets/
36	(low adj cost).mp.
37	(high adj cost).mp.
38	(health?care adj cost\$).mp.
39	(fiscal or funding or financial or finance).tw.
40	cost adj estimate\$).mp.
41	(cost adj variable).mp.
42	(unit adj cost\$).mp.
43	(economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.
44	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
45	11 and 44
46	limit 45 to yr="2013 -Current"

Embase

#1 'chronic hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c'/exp
#2 'hepatitis c':ti,ab OR 'hep c*':ti,ab OR hev:ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'mass screening'/exp
#5 ((public* OR communit* OR universal* OR mass OR unrestricted OR asymptomatic OR 'without symptom*' OR 'no symptom*') NEAR/3 screen*):ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'abstract report' OR 'letter'/exp OR 'letter' OR 'editorial'/exp
#9 #7 NOT #8
#10 'socioeconomics'/exp
#11 'cost benefit analysis'/exp
#12 'cost effectiveness analysis'/exp
#13 'cost of illness'/exp
#14 'cost control'/exp
#15 'economic aspect'/exp 1,824,793
#16 'financial management'/exp

#17 'health care cost'/exp
#18 'health care financing'/exp
#19 'health economics'/exp
#20 'hospital cost'/exp
#21 fiscal:ti,ab OR financial:ti,ab OR finance:ti,ab OR funding:ti,ab
#22 'hospital cost'/exp
#23 'cost minimization analysis'/exp
#24 (cost NEAR/3 estimate\$):ti,ab
#25 (cost NEAR/3 variable\$):ti,ab
#26 (unit NEAR/3 cost\$):ti,ab
#27 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
#28 #9 AND #27
#29 #28 AND [embase]/lim NOT (([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2013-2021]/py

INAHTA

#1 "Hepatitis C"[mh]
#2 "Hepatitis C, Chronic"[mh]
#3 ((hepatitis C or hep C * or HCV))[Title] OR ((hepatitis C or hep C * or HCV))[abs]
#4 #3 OR #2 OR #1
#5 "Mass Screening"[mh]
#6 (((public* or communit* or universal* or mass or open* or unrestricted or group* or asymptomatic or) [Title] OR (((public* or communit* or universal* or mass or open* or unrestricted or group* or asymptomatic or "without symptom*" or "no symptom*") AND screen*))[abs]
#7 #6 OR #5
#8 #7 AND #4
#9 #7 AND #4 Year 2013 o 2021

PubMed

#1 ("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR "Hepatitis C"[Mesh]
#2 ((hepatitis C[Title/Abstract] OR hep C*[Title/Abstract] OR HCV)[Title/Abstract])
#3 #1 OR #2
#4 "Mass Screening"[Mesh]
#5 ((public* or communit* or universal* or mass or unrestricted or asymptomatic or "without symptom*" or "no symptom*") AND screen*)[Title/Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 (letter[Publication Type] OR "case report*" [Publication Type] OR "historical article*" [Publication Type] OR (comment[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR in vitro[Publication Type] OR news[Publication Type] OR abstract))[Publication Type]
#9 #7 NOT #8
#10 pubstatusaheadofprint OR inprocess[sb]
#11 #9 AND #10
#12 ((economics[Subheading:noexp] OR economic*[Title/ Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR health care costs[MeSH:noexp] OR cost effectiveness[Title/Abstract] OR "costs and cost analysis"[MeSH Term] OR cost effective*[Title/ Abstract])) OR (randomized controlled trial[Publication Type] OR cost effectiveness[Title/Abstract] OR cost effective[Title/ Abstract] OR sensitivity analys*[Title/Abstract] OR cost*[Title/ Abstract] OR "costs and cost analysis"[MeSH:noexp] OR cost benefit analys*[Title/Abstract] OR cost-benefit analysis[MeSH Term] OR health care costs[MeSH:noexp])
#13#11 AND #12
#14 #11 AND #12 Filters: from 2013/1/1 - 2021/5/20

WOS (SCI)

# 1	TS=('hepatitis c chronic' or 'hepatitis c')
# 2	TS=('hepatitis C' or 'hep C*' or HCV)
# 3	#2 OR #1
# 4	TS=(public* or communit* or universal* or mass or unrestricted or asymptomatic or "without symptom*" or "no symptom*" NEAR/3 screen*)
# 5	TS=('mass screening')
# 6	TI=(public* or communit* or universal* or mass or unrestricted or asymptomatic or "without symptom*" or "no symptom*" NEAR/3 screen*)
# 7	#6 OR #5
# 8	#7 AND #3
# 9	TI=(economics OR economic* OR cost OR "health care costs" OR "cost effectiveness" OR "costs and cost analysis" OR "cost effective*" OR "cost effectiveness" OR "cost effective" OR "sensitivity analys*" OR cost* OR "costs and cost analysis" OR "cost benefit analys*" OR "cost benefit analysis" OR "health care costs")
# 10	#9 AND #8
# 11	#9 AND #8

Anexo 2. Referencias excluidas tras lectura a texto completo

Revisiones sistemáticas	
Causas de exclusión	Referencia
Población distinta a la de interés	Greenaway C, Makarenko I, Chakra CNA, Alabdulkarim B, Christensen R, Palayew A, et al. The Effectiveness and Cost-Effectiveness of Hepatitis C Screening for Migrants in the EU/EEA: A Systematic Review. <i>Int J Environ Res Public Health</i> .2018;15(9):2013.
	Ortiz E, Scanlon B, Mullens A, Durham J. Effectiveness of Interventions for Hepatitis B and C: A Systematic Review of Vaccination, Screening, Health Promotion and Linkage to Care Within Higher Income Countries. <i>J Community Health</i> . 2020;45(1):201-218.
	Ragusa R, Corsaro LS, Frazzetto E, Bertino E, Bellia MA, Bertino G. Hepatitis C Virus Infection in Children and Pregnant Women: An Updated Review of the Literature on Screening and Treatments. <i>AJP Rep</i> . 2020;10(1):e121-e127.
Resultados diferentes a los de interés	Alharbi IM, Aljarallah BM. Premarital hepatitis screening. Attitude towards screening and the risk factors for transmission. <i>Saudi Med J</i> 2018;39(12):1179-1185
	Andes A, Ellenberg K, Vakos A, Collins J, Fryer K. Hepatitis C Virus in Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. <i>Am J Perinatol</i> . 2020
	Mason LMK, Veldhuijzen IK, Duffell E, van Ahee A, Bunge EM, Amato-Gauci AJ, et al. Hepatitis B and C testing strategies in healthcare and community settings in the EU/EEA: A systematic review. <i>J Viral Hepat</i> . 2019;26(12):1431-1453
	Zuure FR, Urbanus AT, Langendam MW, Helsper CW, van den Berg CH, Davidovich U, et al. Outcomes of hepatitis C screening programs targeted at risk groups hidden in the general population: a systematic review. <i>BMC Public Health</i> .2014;14:66.
Existe una actualización de esta publicación	Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise J-M. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults. <i>Comparative Effectiveness Review</i> No. 69. AHRQ Publication No. 12(13)-EHC090-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2012.

Estudios originales	
Causas de exclusión	Referencia
Población distinta a la de interés	Avramovic G, Reilly M, Cullen W, Macías J, McCombe G, McHugh T, et al. HEPACARE EUROPE- A Case study of a Service Innovation Project Aiming at Improving the Elimination of HCV in Vulnerable Populations in Four European Cities, International Journal of Infectious Diseases (2020) Connolly SP, Avramovic G, Cullen W, McHugh T, O'Connor E, Mc Combe G, et al. HepCare Ireland-a service innovation project. Ir J Med Sci. 2021;190(2):587-595.
No tiene grupo control	Carvalho-Louro DM, Soares EB, Trevizoli JE, Marra TMG, da Cunha ALR, Rodrigues MP, et al. Hepatitis C screening, diagnosis, and cascade of care among people aged > 40 years in Brasilia, Brazil. BMC Infect Dis. 2020;20(1):114. Carvalho-Gomes Â, Cubells A, Pallarés C, Hontangas V, Conde I, Di Maira T, et al. A population-based screening for hepatitis C antibodies and active infection using a point-of-care test in a low prevalence area. PLoS One. 2020;15(2):e0228351. Dupont SC, Fluker SA, Quairoli KM, Body C, Okosun I, Lom J, et al. Improved Hepatitis C Cure Cascade Outcomes Among Urban Baby Boomers in the Direct-Acting Antiviral Era. Public Health Rep. 2020;135(1):107-113. Elhendawy M, Abo-Ali L, Abd-Elsalam S, Hagraas MM, Kabbash I, Mansour L, et al. HCV and HEV: two players in an Egyptian village, a study of prevalence, incidence, and co-infection. Environ Sci Pollut Res Int. 2020;27(27):33659-33667. Grant C, O'Connell S, Lillis D, Moriarty A, Fitzgerald I, Dalby L, et al. Opt-out screening for HIV, hepatitis B and hepatitis C: observational study of screening acceptance, yield and treatment outcomes. Emerg Med J. 2020;37(2):102-105. Kim NJ, Locke CJ, Park H, Magee C, Bacchetti P, Khalili M. Race and Hepatitis C Care Continuum in an Underserved Birth Cohort. J Gen Intern Med. 2019;34(10):2005-2013. Prince DS, Pipicella JL, Fraser M, Alvaro F, Maley M, Foo H, et al. Screening Emergency Admissions at Risk of Chronic Hepatitis C (SEARCH) to diagnose or 're-diagnose' infections is effective in Australia. J Viral Hepat. 2021;28(1):121-128. Rowan SE, Muething L, Spielmann K, Blum J, Lou Y, Vaughn S, et al. The Yield of Birth Cohort Screening for Hepatitis C in Community Health Centers. J Gen Intern Med. 2019;34(10):2003-2004. Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Easterbrook P. An educate, test and treat model towards elimination of hepatitis C infection in Egypt: Feasibility and effectiveness in 73 villages. J Hepatol. 2020;72(4):658-669. Tsertsvadze T, Gamkrelidze A, Chkhartishvili N, Abutidze A, Sharvadze L, Kerashvili V, et al. Three Years of Progress Toward Achieving Hepatitis C Elimination in the Country of Georgia, April 2015-March 2018. Clin Infect Dis. 2020;71(5):1263-1268.

Estudios originales	
Causas de exclusión	Referencia
Resultados distintos a los de interés	Balkissoon CJ, Hampton MD. Increasing Birth Cohort Screening for Chronic Hepatitis C in a Primary Care Clinic with Panel Management. <i>J Community Health</i> . 2019;44(6):1055-1060.
	Cole AM, Keppel GA, Baldwin LM, Gilles R, Holmes J, Vance C, et al. Room for Improvement: Rates of Birth Cohort Hepatitis C Screening in Primary Care Practices-A WWAMI Region Practice and Research Network Study. <i>J Prim Care Community Health</i> . 2019;10:1-6
	Conway A, Fernández-López L, Reyes-Urueña J, Casabona J; COBATEST Study Group. Hepatitis C Screening in Community-Based Voluntary Counselling and Testing Services in Europe: An Observational Study from the COBATEST Network 2014-2018. <i>J Community Health</i> . 2020;45(3):606-614
	Coppock D, Chou E, Gracely E, Gross R, Heun-Lee D. Hepatitis C antibody screening and determinants of initial and duplicate screening in the baby boomer patients of six urban primary care clinics. <i>PLoS One</i> . 2020;15(7):e0235778.
	Galbraith JW, Anderson ES, Hsieh YH, Franco RA, Donnelly JP, Rodgers JB, et al. High Prevalence of Hepatitis C Infection Among Adult Patients at Four Urban Emergency Departments - Birmingham, Oakland, Baltimore, and Boston, 2015-2017. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> . 2020;69(19):569-574.
	Hoenigl M, Mathur K, Blumenthal J, Brennan J, Zuazo M, McCauley M, et al. Universal HIV and Birth Cohort HCV Screening in San Diego Emergency Departments. <i>Sci Rep</i> . 2019;9(1):14479.
	Hojat L, Avery A, Greco PJ, Kaelber DC. Doubling Hepatitis C Virus Screening in Primary Care Using Advanced Electronic Health Record Tools-A Non-Randomized Controlled Trial. <i>J Gen Intern Med</i> . 2020;35(2):498-504.
	Hopkins MJ, Todd S, Beadsworth M, Anderson C, Mohamed Z, Muir D, et al. Consistent high prevalence of undiagnosed blood-borne virus infection in patients attending large urban emergency departments in England. <i>J Viral Hepat</i> . 2020;27(1):88-91.
	Khan A, Nadir A, Mushtaq MH, Junaid K, Khan AM, Ali H, et al. Molecular epidemiology and genotype distribution of hepatitis C in Pakistan; a multicenter cross-sectional study. <i>Infect Genet Evol</i> . 2020;84:104372.
	Kileng H, Gutteberg T, Goll R, Paulssen EJ. Screening for hepatitis C in a general adult population in a low-prevalence area: the Tromsø study. <i>BMC Infect Dis</i> . 2019;19(1):189.
Layman RA, Turner BS, Harmon JL, McClymont U. Improving HCV Risk Assessment and Testing in a Federally Qualified Health Center Setting in Baltimore, Maryland. <i>J Community Health</i> . 2020;45(4):712-716.	
Makuza JD, Nisingizwe MP, Rwema JOT, Dushimiyimana D, Habimana DS, Umuraza S, et al. Role of unsafe medical practices and sexual behaviours in the hepatitis B and C syndemic and HIV co-infection in Rwanda: a cross-sectional study. <i>BMJ Open</i> . 2020;10(7):e036711.	

Estudios originales	
Causas de exclusión	Referencia
Resultados distintos a los de interés	Martínez-Sanz J, Vivancos MJ, Sánchez-Conde M, Gómez-Ayerbe C, Polo L, Labrador C, et al. Hepatitis C and HIV combined screening in primary care: A cluster randomized trial. <i>J Viral Hepat.</i> 2021;28(2):345-352.
	O'Shea J, Lin IH, Richards B. Population-Based Standing Orders: a Novel Approach to Hepatitis C Screening. <i>J Gen Intern Med.</i> 2021;36(2):538-539.
	Patel EU, Mehta SH, Boon D, Quinn TC, Thomas DL, Tobian AAR. Limited Coverage of Hepatitis C Virus Testing in the United States, 2013-2017. <i>Clin Infect Dis.</i> 2019;68(8):1402-1405.
	Md Said R, Mohd Zain R, Chan HK, Soelar SA, Rusli N, Nasir NH, Zakaria R, et al. Find the Missing Millions: Malaysia's experience with nationwide hepatitis C screening campaign in the general population. <i>J Viral Hepat.</i> 2020;27(6):638-643.
	Tatemichi M, Furuya H, Nagahama S, Takaya N, Shida Y, Fukai K, et al. A nationwide cross-sectional survey on hepatitis B and C screening among workers in Japan. <i>Sci Rep.</i> 2020;10(1):11435.
Estudio no primario	Bian J, Schreiner AD. Population-based screening of hepatitis C virus in the United States. <i>Curr Opin Gastroenterol.</i> 2019;35(3):177-182.
	Haseltine WA. Universal Disease Screening and Treatment - The Egyptian Example. <i>N Engl J Med.</i> 2020;382(12):1081-1083.

Evaluaciones Económicas	
Causa de exclusión	Referencia
INTERVENCIÓN Estudio sobre si tras el diagnóstico de VHC, si son los tratamientos actuales (AAD frente otros tratamientos anteriores) rentables para atender a pacientes con estado \geq F2	Blach, S, Schaetti C, Bruggmann P, Negro F, Razavi H. (2019). Cost-effectiveness analysis of strategies to manage the disease burden of hepatitis C virus in Switzerland. <i>Swiss Medical Weekly</i> , 149(11–12). https://doi.org/10.4414/smw.2019.20026
POBLACIÓN No población general, personas no diagnosticadas, con algún factor de riesgo o que se hayan inyectado drogas	Buchanan R, Cooper K, Grellier L, Khakoo SÍ, Parkes J. (2020). The testing of people with any risk factor for hepatitis C in community pharmacies is cost-effective. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> , 27(1), 36–44. https://doi.org/10.1111/jvh.13207
INTERVENCIÓN No realización del cribado universal	Cipriano LE, Weber TA. (2018). Population-level intervention and information collection in dynamic healthcare policy. <i>Health Care Management Science</i> , 21(4), 604–631. https://doi.org/10.1007/s10729-017-9415-5
TIPO ESTUDIO No es una evaluación económica, trabajo de revisión	Cortesi PA, Barca R, Giudicatti G, Mossini S, Ciaccio, A, Iannazzo S, Micale M, Cesana G, Mantovani LG. (2019). Systematic review: economic evaluations of HCV screening in the direct-acting antivirals era. In <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> (Vol. 49, Issue 9, pp. 1126–1133). Blackwell Publishing Ltd. https://doi.org/10.1111/apt.15201
TIPO ESTUDIO No es una evaluación económica, trabajo de revisión	Coward S, Leggett L, Kaplan GG, Clement F. (2016). Cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus: A systematic review of economic evaluations. In <i>BMJ Open</i> (Vol. 6, Issue 9). BMJ Publishing Group. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011821
INTERVENCIÓN No estudia la rentabilidad del cribado universal, sino los tipos de cribado que se deben de hacer en España para ser más eficientes	Crespo J., Eiros Bouza JM, Blasco Bravo AJ, Lázaro de Mercado P, Aguilera Guirao A., García F, García-Samaniego Rey J, Calleja Panero JL. (2019). The efficiency of several one-step testing strategies for the diagnosis of hepatitis C. <i>Revista Espanola de Enfermedades Digestivas : Organó Oficial de La Sociedad Espanola de Patología Digestiva</i> , 111(1), 10–16. https://doi.org/10.17235/reed.2018.5810/2018
POBLACIÓN, INTERVENCIÓN No población general, poblaciones pobres con recursos escasos. Eficiencia de los distintos tipos de pruebas de cribado	Duchesne L, Hejblum G, Njouom R, Kane CT, d'Aquin Toni T, Moh R, Sylla B, Rouveau N, Attia A, Lacombe K. (2020). Model-based cost-effectiveness estimates of testing strategies for diagnosing hepatitis C virus infection in Central and Western Africa. <i>PLoS ONE</i> , 15(8 August). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238035
POBLACIÓN No población general, reclusos	Girardin F, Hearmon N, Castro E, Negro F, Eddowes L, Gétaz L, Wolff H. (2019). Modelling the Impact and Cost-effectiveness of Extended Hepatitis C Virus Screening and Treatment with Direct-acting Antivirals in a Swiss Custodial Setting. <i>Clinical Infectious Diseases</i> , 69(11), 1980–1986. https://doi.org/10.1093/cid/ciz088

Evaluaciones Económicas. Continuación	
Causa de exclusión	Referencia
INTERVENCIÓN No se estudia el cribado universal, sino las consecuencias de la pérdida de seguimiento de los pacientes con HVC	Jülicher P, Chulanov VP, Pimenov NN, Chirkova E, Yankina A, Galli C. (2019). Streamlining the screening cascade for active Hepatitis C in Russia: A cost-effectiveness analysis. PLoS ONE, 14(7). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219687
POBLACIÓN No población general, analiza cribado de población de más de 40 años	Kim DD, Hutton DW, Raouf AA, Salama M, Hablas A, Seifeldin IA, Soliman AS. (2015). Cost-effectiveness model for hepatitis C screening and treatment: Implications for Egypt and other countries with high prevalence. Global Public Health, 10(3), 296–317. https://doi.org/10.1080/17441692.2014.984742
POBLACIÓN No población general, población de más de 40 años	Kim DY, Han KH., Jun B, Kim TH, Park S, Ward T, Webster S, McEwanP. (2017). Estimating the cost-effectiveness of one-time screening and treatment for hepatitis C in Korea. PLoS ONE, 12(1). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167770
POBLACIÓN Población cribada entre 40-65 años	Kim KA, Chung W, Choi HY, Ki M, Jang ES, Jeong SH. (2019). Cost-effectiveness and health-related outcomes of screening for hepatitis C in Korean population. Liver International, 39(1), 60–69. https://doi.org/10.1111/liv.13930
TIPO ESTUDIO No es una evaluación económica, trabajo de revisión	Ledesma, F., Buti, M., Domínguez-Hernández, R., Casado, M. Á., Esteban, R. (2020). Is the universal population hepatitis C virus screening a cost-effective strategy? A systematic review of the economic evidence. Revista Española de Quimioterapia (Vol. 33, Issue 4, pp. 240–248). Sociedad Española de Quimioterapia. https://doi.org/10.37201/req/030.2020
TIPO ESTUDIO No es una evaluación económica	Rockstroh JK, Yazdanpanah Y. (2019). HepCare Europe: a new user-friendly hepatitis C care service model. What have we learned? What are the remaining challenges? The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 74(Suppl 5), v2. https://doi.org/10.1093/jac/dkz447
INTERVENCIÓN No estudia el cribado universal, evalúa el coste y eficacia de las distintas formas de pruebas de detección	Wang JH, Chen CH, Chang CM., Feng WC., Lee CY, Lu SN. (2020). Hepatitis C virus core antigen is cost-effective in community-based screening of active hepatitis C infection in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association, 119(1P3), 504–508. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.07.011
INTERVENCIÓN No estudia si la realización del cribado universal es eficiente y rentable, sino de cuándo debe de ser este iniciado	Won YK, Kang KS, Gonzalez YS, Razavi H, Dugan E, Han KH, Ahn SH, Jeon MY, Kim DY. (2020). A tool to measure the impact of inaction toward elimination of hepatitis C: A case study in Korea. PLoS ONE, 15(4). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232186

Anexo 3. Evaluación del riesgo de sesgo

Herramienta AMSTAR-2				
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?		Chou 2020	CADTH 2017	CDC 2020
Sí	Opcional			
• Población	• Ventana temporal de seguimiento	Sí	Sí	Sí
• Intervención				
• Comparación				
• Resultados				
2. ¿La revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?				
Sí Parcial	Sí			
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:	No	Sí	No
• Pregunta (s) de la revisión	• Un meta-análisis/plan de síntesis, si aplicara, y			
• Una estrategia de búsqueda	• Un plan para investigar causas de heterogeneidad			
• Criterios de inclusión/exclusión	• Justificación para cualquier desviación del protocolo			
• Evaluación del riesgo de sesgo				
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?				
Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:				
• Explicación para incluir sólo ECA, o		Sí	Sí	No
• Explicación para incluir sólo estudios no aleatorizados de intervención, o				
• Explicación para incluir ambos				

Herramienta AMSTAR-2. Continuación				
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?				
Para sí parcial (TODO lo siguiente):		Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):		
• Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	• Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos	Sí parcial	Sí	Sí parcial
• Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	• Haber buscado en registros de ensayos/estudios			
• Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	• Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio			
	• Haber buscado literatura gris, si correspondiese • Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo			
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?				
Para sí, UNA de las siguientes:				
• Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o		Sí	Sí	Sí
• Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80 %), siendo el resto seleccionado por un solo revisor				
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?				
Para sí, UNA de las siguientes:				
• Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o		Sí	Sí	No
• Dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80 %), siendo el resto extraído por un solo revisor				
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?				
Para sí, (TODO lo siguiente):		Para sí, también describe (TODO lo siguiente):		
Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	Sí	Sí	No

Herramienta AMSTAR-2. Continuación					
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?					
Para sí, (TODO lo siguiente):		Para sí, también describe (TODO lo siguiente):			
• Poblaciones	• Población en detalle	Sí	Sí	Sí	
• Intervenciones	• Ámbito del estudio				
• Comparadores	• Marco temporal para el seguimiento				
• Resultados	• Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)				
• Diseños de investigación					
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?					
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)					
Para sí parcial debe haber valorado:		Para sí, también debe haber valorado:			
• Enmascaramiento de la asignación, y	• Generación de la secuencia aleatoria, y	No aplicable	No aplicable	No aplicable	
• Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	• Notificación selectiva entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos				
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)					
Para sí parcial debe haber valorado:		Para sí, también debe haber valorado:			
• Sesgo de confusión, y	• Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	No aplicable*	No aplicable*	No	
• Sesgo de selección	• Notificación selectiva entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos				
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?					
Para sí:					
Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue recogido por los autores del estudio, también califica			No aplicable	Sí	No

Herramienta AMSTAR-2. Continuación			
Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?			
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA). Para sí:			
• Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	No meta-análisis		
• Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e			
• Investigaron las causas de la heterogeneidad			
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA). Para sí:			
• Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	No meta-análisis		
• Utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y			
• Combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y			
• Recogieron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión			
Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?			
Para sí:			
• Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	No meta-análisis		
• Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto			
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?			
Para sí:			
• Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	Sí	-	No
• Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.			

Herramienta AMSTAR-2. Continuación

¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

Para sí:

• No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	No aplicable	No aplicable	Sí
• Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión			

Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

Para sí:

• Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	No meta-análisis
---	------------------

¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

Para sí:

• Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o	Sí	Sí	Sí
• Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.			

*se describe en método la evaluación del riesgo de sesgo

Evaluación del riesgo de sesgo de estudios de cohortes según la herramienta ROBINS-I

		Waked et al 2020	
		Descripción	Riesgo de sesgo
Previo a la intervención	1. Sesgo por factores de confusión	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo control retrospectivo • No se realizó análisis multivariante para ambos resultados ajustando por el resto de variables tumorales y del paciente • El grupo intervención tuvo > % de pacientes en estadios iniciales de fibrosis hepática, de mayor edad y con mayor proporción de mujeres 	
	2. Sesgo por selección de los pacientes en el estudio	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo control seleccionado por estar en tratamiento • Grupo intervención participación voluntaria de toda la población > 18 años 	
En el momento de la intervención	3. Sesgo en la clasificación de las intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> • No sesgo de clasificación de la intervención • Grupo control retrospectivo 	
Posterior a la intervención	4. Sesgo por desviación de las intervenciones planeadas	<ul style="list-style-type: none"> • Estrategia diagnóstica protocolizada y terapéutica homogénea • Mayor seguimiento en el grupo cribado (36,6 % vs. 16,7 %) 	
	5. Sesgo por datos perdidos	<ul style="list-style-type: none"> • Inician tratamiento el 92 % de los pacientes con diagnóstico confirmado • Evaluación del resultado rvs en el 36,6 % de los que iniciaron el tratamiento en el grupo intervención y 16,7 % en el control 	
	6. Sesgo en la medición de los resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta Viroológica Sostenida: medición objetiva 	
	7. Sesgo en la selección de los resultados registrados	No descrito	
Otros	Financiado por la industria	Declara no conflicto de interés, financiado por el Ministerio de Salud del gobierno de Egipto	

Riesgo de sesgo:

- **Bajo** (si todos los dominios bajo): es comparable a un ECA bien planeado y conducido en cuanto a este desenlace

- **Moderado** (si al menos en un dominio el riesgo es moderado): aunque el estudio proporciona evidencia sólida (para ser un estudio observacional), no puede ser considerado similar a un ECA adecuadamente conducido

- **Serio/crítico** (si al menos en un dominio el riesgo es serio): el estudio tiene problemas importantes

Valoración de calidad basada en listado CASPe para evaluaciones económicas

Estudio/ pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Barth <i>et al.</i> , 2018 ⁷⁶	NO	NO									
Bruggmann <i>et al.</i> , 2015 ⁷⁷	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO
Buti <i>et al.</i> , 2018 ⁶⁵	SÍ										
Chhatwal <i>et al.</i> , 2019 ⁷⁸	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	NO
Chhatwal & Sussman, 2019 ⁷⁹	NO	NO									
Crespo <i>et al.</i> , 2019 ⁶⁴	SÍ										
Coffin <i>et al.</i> , 2012 ⁵⁹	SÍ	NO	NO	SÍ							
Deuffic-Burban <i>et al.</i> , 2018 ⁵²	SÍ										
Eckman <i>et al.</i> , 2013 ⁵⁸	SÍ	NO	NO	SÍ							
Eckman <i>et al.</i> , 2019 ⁶²	SÍ										
El-Ghitany, 2019 ⁸⁰	NO	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	NO	NO	NO
Gountas <i>et al.</i> , 2019 ⁸¹	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	NO
Kondili <i>et al.</i> , 2020 ⁵⁴	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Krauth <i>et al.</i> , 2019 ⁶¹	SÍ										
Lim <i>et al.</i> , 2020 ⁵¹	SÍ	NO	NO	SÍ							
Linthicum <i>et al.</i> , 2016 ⁶⁶	SÍ										
Opstaele <i>et al.</i> , 2019 ⁶³	SÍ	NO	SÍ	SÍ							
Ruggeri <i>et al.</i> , 2013 ⁵³	SÍ										
Tatar <i>et al.</i> , 2020 ⁵⁶	SÍ	NO	NO	SÍ							
Wong <i>et al.</i> , 2015 ⁵⁷	SÍ										
Wong <i>et al.</i> , 2017 ⁶⁰	SÍ	NO	SÍ	SÍ							
Younossi <i>et al.</i> , 2018 ⁵⁵	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

