



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD.

CAMPO DEL CONOCIMIENTO EN CIENCIAS SOCIOMÉDICAS

Análisis económico de las estrategias de diagnóstico de la hepatitis C en poblaciones con
distintos riesgos de infección

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

MTRO. VÍCTOR MARCIAL GRANADOS GARCÍA

Directora de tesis:

Dra. Ivonne Nicole Flores Leonard
Facultad de Medicina UNAM

Comité de tutores:

Dra. Carmen García Peña
Mtro. Guillermo Salinas Escudero
Facultad de Medicina UNAM

Ciudad Universitaria Cd. Mx.

Junio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título

Análisis económico de las estrategias de diagnóstico de la hepatitis C en poblaciones con distintos riesgos de infección.

CONTENIDO

<u>RESUMEN</u>	<u>7</u>
<u>CAPÍTULO 1. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</u>	<u>9</u>
<u>Antecedentes</u>	<u>9</u>
<u>Justificación.....</u>	<u>11</u>
<u>Planteamiento del problema</u>	<u>12</u>
<u>Objetivos</u>	<u>13</u>
<u>Hipótesis de trabajo.....</u>	<u>13</u>
<u>Material y métodos.....</u>	<u>15</u>
<u>Resultado en salud principal modificado (VP utilizados en las estimaciones)</u>	<u>16</u>
<u>Diseño del estudio</u>	<u>16</u>
<u>Modelo de predicción</u>	<u>18</u>
<u>Estimaciones de costo efectividad</u>	<u>20</u>
<u>Resultados en salud de acuerdo al protocolo inicial</u>	<u>21</u>
<u>Valores de parámetros para modelo en donadores de sangre</u>	<u>22</u>
<u>Valores de parámetros para población UDI.....</u>	<u>26</u>
<u>Estimaciones de costo efectividad y análisis de sensibilidad.....</u>	<u>28</u>
<u>Métodos de la revisión sistemática y el meta análisis sobre prevalencia de VHC</u>	<u>30</u>
<u>Criterios de búsqueda de la revisión sistemática</u>	<u>30</u>
<u>Criterios de inclusión y exclusión de estudios</u>	<u>31</u>
<u>Población objetivo</u>	<u>31</u>
<u>Extracción de datos.....</u>	<u>32</u>
<u>Análisis estadístico</u>	<u>32</u>
<u>Aspectos éticos</u>	<u>33</u>
<u>Bioseguridad.....</u>	<u>34</u>
<u>CAPÍTULO 2. RESULTADOS</u>	<u>35</u>
<u>Resultados. Costo efectividad de estrategias de diagnóstico en donadores de sangre.....</u>	<u>35</u>
<u>Resultados. Costo efectividad de estrategias de diagnóstico en UDI.</u>	<u>41</u>
<u>Resultados. Revisión sistemática y meta –análisis de la prevalencia de hepatitis C en usuarios de drogas intravenosas en países de ingresos medios altos.....</u>	<u>49</u>
<u>CAPITULO 3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</u>	<u>65</u>

<u>Estudio de costo efectividad en donadores de sangre.....</u>	<u>65</u>
<u>Eficiencia de las estrategias de diagnóstico en UDI.....</u>	<u>69</u>
<u>Limitaciones de los estudios.....</u>	<u>71</u>
<u>Revisión sistemática y meta-análisis de la prevalencia de VHC en UDI en países de ingresos medios altos. </u>	<u>73</u>
<u>Conclusiones</u>	<u>76</u>
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>80</u>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Estrategias de acuerdo con clasificación de nivel anticuerpos prueba anti-VHC. .	18
Tabla 2 Valores de parámetros e intervalos para análisis de sensibilidad para estimaciones de costo efectividad de estrategias en población de donadores de sangre.....	25
Tabla 3 Valores para caso base y análisis de sensibilidad para estimaciones de costo efectividad en población de UDI.	27
Tabla 4 Resultados en caso base de costos y costo efectividad de las estrategias de diagnóstico en donadores de sangre.	36
Tabla 5 Estimaciones de costos y costo efectividad de las 7 estrategias en el caso base para población UDI.	42
Tabla 6 Probabilidad de costo efectividad por nivel de disposición a pagar (DAP) para 2 pares de estrategias (CDC-USA1 vs. CDC-USA4 y CDC-USA3 vs. CDC-USA4) en población UDI.	48
Tabla 7 Prevalencia de VHC en UDI y muestra reportada en estudios revisados.....	52
Tabla 8 Principales características de los estudios sobre prevalencia de VHC en UDI en países seleccionados.	54
Tabla 9 Estimaciones de prevalencia y heterogeneidad de los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios.	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estrategia IMSS-Mexico1 en el modelo de árbol de decisiones utilizado en estimaciones de costo efectividad.....	19
Figura 2 Costos y proporción de casos VP esperados en el caso base por estrategia de diagnóstico.....	37
Figura 3 Diagrama de tornado para una vía del análisis de sensibilidad en donadores de sangre.....	38
Figura 4 Curvas de costo aceptabilidad (CEAC) de las estrategias de diagnóstico en donadores de sangre.....	40
Figura 5 Número de casos VP y de costos esperados para cada alternativa bajo evaluación en población UDI.	44
Figura 6 Curvas de costo aceptabilidad para las 7 estrategias de diagnóstico bajo evaluación en población UDI.	46
Figura 7 Estudios incluidos en revisión sistemática y meta –análisis.	50
Figura 8 Gráfica de Forest Plot para los resultados de los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-VHC	Prueba de anticuerpos con base en tecnología de quimioluminiscencia
BMN	Beneficio monetario neto
CDC	Centros para el control de las enfermedades de Estados Unidos
CEAC	Curva de costo aceptabilidad
ChLIA VITROS	Tipo de inmunoensayo utilizado en estudio de donadores de sangre
DAP	Disposición a pagar
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
IMB	Prueba Inmunoblot
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
NAT	Prueba de ácidos nucleicos
NUDI	Población no usuaria de drogas intravenosas
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (técnica de biología molecular utilizada en la prueba)
RCEI	Razón de costo efectividad incremental
RCEP	Razón de costo efectividad promedio
RIBA	Prueba Inmunoblot
S/CO	Signal-to-cut-off ratio (Indicador de corte de nivel concentración de anticuerpos)
UDI	Usuarios de drogas intravenosas
USD	Dólares norte Americanos
VHC RNA	Prueba de carga viral de VHC
VHC	Virus hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VP	Casos verdaderos positivos

RESUMEN

Título. Análisis económico de las estrategias de diagnóstico de la hepatitis C en poblaciones con distintos riesgos de infección. Antecedentes. El virus de hepatitis C (VHC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. No obstante la importancia de la enfermedad, hace falta mayor evidencia sobre los costos y la costo-efectividad del diagnóstico de infección por el VHC. Objetivos. Realizar una evaluación económica para un conjunto de estrategias de diagnóstico del VHC en México en dos poblaciones: donadores de sangre y los usuarios de drogas intravenosas (UDI). Material y Métodos. La perspectiva del estudio fue desde el punto de vista del proveedor de servicios (IMSS). Se evaluaron 7 estrategias de diagnóstico basadas en la combinación de tres tipos de pruebas: anticuerpo al VHC (Anti-VHC, con la técnica de quimioluminiscencia), inmunoblot IMB (RIBA) y VHC RNA (PCR viral). Tres estrategias de diagnóstico bajo evaluación fueron diseñadas con base en la guía de interpretación y reporte del anticuerpo a VHC en el IMSS de México y las restantes 4 estrategias se desprenden de recomendaciones del Centro para el Control de las Enfermedades de Estados Unidos. Las estimaciones de valores esperados de resultados de salud (caso verdadero positivo VP) y costos se realizó con un modelo de análisis de decisiones. Las fuentes de información fueron los resultados de un estudio realizado en donadores del banco de sangre del Centro Médico de Occidente en Guadalajara, México. Los resultados obtenidos sobre prevalencia y otros parámetros de las poblaciones de riesgo alto se tomaron del meta-análisis que se llevó a cabo como parte de esta investigación. Adicionalmente, la distribución de resultados con las tres pruebas para el caso de usuarios de drogas intravenosas fue supuesta con base en resultados esperados. Resultados. Las estrategias más costo efectivas en el caso de los donadores de sangre fueron la estrategia IMSS-Mexico1 y IMSS-Mexico3. La primera estrategia está

basada en una clasificación de 3 niveles de anticuerpos de la prueba Anti-VHC y no utiliza pruebas confirmatorias cuando el nivel de la prueba inicial Anti-VHC es muy bajo. Por su lado la estrategia IMSS-Mexico3 tiene la misma clasificación inicial de la prueba Anti-VHC y utiliza la prueba confirmatoria IMB la diferencia es que si utiliza pruebas confirmatorias en el nivel muy bajo de la prueba inicial. En el caso de la población de UDI las estrategias más costo efectivas fueron CDC-USA4 y CDC-USA1. La estrategia CDC-USA4 realiza la prueba confirmatoria VHC RNA a todos los casos con resultados positivos en la prueba Anti-VHC. Y la estrategia CDC-USA1 utiliza también la prueba IMB cuando el resultado de VHC RNA es negativo para confirmar el resultado. El rango en el cual la estrategia IMSS-Mexico1 es costo efectiva en donadores de sangre fue una disposición a pagar en el rango \$0- 4,350 USD y aquel en el cual la estrategia CDC-USA4 es costo efectiva en UDI fue \$0-7,500 USD. Otras estrategias fueron costo efectivas para rangos de disposición a pagar mayores. Conclusiones. La estrategia más costo efectivas varía de acuerdo al nivel de riesgo de la población de se diagnostica. La estrategia recomendada por el Centro para el Control de las Enfermedades de Estados Unidos CDC-USA4 (la estrategia que realiza la prueba confirmatoria VHC RNA a todos los casos con resultados positivos en la prueba Anti-VHC.) no es la más costo efectiva en la población de donadores de sangre (bajo riesgo) aunque sí lo es en el caso de población UDI (alto riesgo), sin embargo el uso de recursos en una población mayor de donadores de sangre es más significativo cuando se utiliza la estrategia CDC-USA4 en lugar de la estrategia IMSS-Mexico1.

CAPÍTULO 1. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Antecedentes

El virus de la hepatitis C (VHC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo (1). La estimación de personas infectadas con este virus es de aproximadamente 2-3% de la población mundial con un alto porcentaje de personas no diagnosticadas (2, 3). En algunos países de ingresos altos como Alemania (0.6%), Canadá (0.8%), Francia (1.1%) y Australia (1.1%) la prevalencia de VHC es baja mientras que en otros como los Estados Unidos (EU) (1.8%) Japón (1.5-2.3%) e Italia (2.2%) la prevalencia es mayor (2). En los países de ingresos medios y bajos las estimaciones de prevalencia tienen una gran variabilidad y no existen suficientes fuentes de información para estimar tanto la prevalencia como la incidencia de la enfermedad (2). En China, por ejemplo, se estima que la prevalencia es alrededor de 3.2%, sin embargo se estima que en India es de 0.9% (4, 5). Asimismo, en países como Pakistán las estimaciones señalan que varía entre 2.4 y 6.5%, mientras que el país con la mayor tasa es Egipto con 22% (6, 7).

La prevalencia de la hepatitis C en la población Mexicana presenta variabilidad en las estimaciones que se relaciona con la prevalencia de la población estudiada. En una revisión sistemática se estimó la prevalencia en un rango de 0.1 a 2% (8). Una estimación basada en la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) mostró el rango de prevalencia en la población en general de 1.1-1.6% (9). Revisamos el informe completo publicado de la encuesta nacional de salud y nutrición más reciente (ENSANUT 2012) para verificar la existencia de datos recientes sobre la prevalencia de hepatitis C, sin embargo no encontramos información disponible (10). Por otro lado, los autores de una investigación sobre la prevalencia en donadores de sangre más reciente realizada con base estudios

publicados e incluidos en una revisión sistemática, determinaron un rango de variación de la seroprevalencia de 0-2.05% (11). Los mismos autores estimaron la prevalencia en personal médico los rangos en un rango similar de seroprevalencia: 0-2.08. Asimismo, los autores consideraron que la prevalencia de la hepatitis C en pacientes con enfermedad hepática crónica tiene una variación significativamente mayor (6.7-77%).

El número casos de infección crónica que se detectan y que se tratan es bajo en México (12); por lo que la hepatitis C es una de las principales causas de muerte en años recientes. Las causas de muerte que induce la infección por el VHC son cirrosis hepática, una complicación tardía tanto en hombres como mujeres (13). Se ha descrito que la mortalidad por cirrosis hepática varía entre 11.6 a 47.4 por 100,000 habitantes, con la mayor mortalidad en el área central del país. El promedio de edad es de 50.3 ± 12.0 años. Aproximadamente 50% de las cirrosis hepáticas son debidas a hepatitis virales crónicas por virus B y C (14). El impacto significativo que la infección crónica por el VHC tiene en las personas hace necesario que se tengan procedimientos estándar para identificar y reportar los resultados de diagnóstico (12).

Una revisión de la literatura que se llevó a cabo en Medline, EMBASE y Science Citation permitió identificar los estudios más recientes sobre análisis económico de la estrategias de diagnóstico de VHC. Las palabras de búsqueda fueron costs, hepatitis C, hepatitis C virus, and diagnosis. Se identificaron 5 estudios que fueron todos, excepto uno, realizados en países de ingresos altos (15-19). La revisión de la literatura sobre estudios económicos nos permitió identificar una ausencia notoria de estudios con estimaciones de costo efectividad del diagnóstico de infección por el VHC en países con ingresos medios y bajos. Por ello,

este proyecto tiene como objetivo llevar a cabo una evaluación económica para el diagnóstico del VHC.

Justificación

El desarrollo del presente estudio es pertinente porque actualmente no se tienen estimaciones del valor en términos de costos por unidad de salud de las estrategias de diagnóstico en poblaciones con distintos riesgos de infección por el VHC. La información sobre la efectividad y utilización de recursos y sus costos económicos permitirá valorar el beneficio en salud para las personas y la sociedad. Para los participantes este estudio permitirá avanzar en el conocimiento del valor de las actividades de diagnóstico, es decir su evaluación en términos de costos y costo efectividad. La evidencia generada por esta investigación podrá apoyar la implementación estándar de estrategias de diagnóstico para una posible mejor (más eficiente) utilización de los recursos orientados al diagnóstico del VHC de acuerdo al nivel de riesgo de la población. La combinación de pruebas iniciales y las pruebas confirmatorias pueden determinar el número de casos virémicos (también considerados como casos de infección persistente o crónica) y de falsos positivos. Asimismo, no se sabe la medida en que estos resultados intermedios pueden prevenir resultados finales como muertes o el efecto en la calidad de vida. Una de las políticas más importantes para el diagnóstico de infección por el por VHC es el escrutinio de los donadores de sangre en las instituciones de salud de México. Aunque en este estudio no utilizamos información directa de los bancos de sangre, el proyecto es fundamental porque llevará a cabo un estudio económico que permita estimar la eficiencia de un conjunto de estrategias que simulan las combinaciones de distintas pruebas dirigidas al diagnóstico de la hepatitis C. En particular este estudio contribuye a la identificación del valor del

diagnóstico de personas asintomáticas (que no han sido diagnosticadas) y que pueden ser beneficiarios del tratamiento.

Planteamiento del problema

El presente estudio se enmarca en la siguiente pregunta ¿Cuál es el valor del diagnóstico de la hepatitis C en términos de su costo efectividad? Para ello, en este estudio se realizará la evaluación económica de un conjunto de estrategias para el diagnóstico de la infección por VHC en términos de costos y resultados de salud. La propuesta de llevar a cabo una clasificación distinta de la prueba del anti-VHC y elegir las pruebas confirmatorias con base en el nivel del anti-VHC puede modificar los resultados de costo efectividad del diagnóstico de la hepatitis C. Identificar a las personas con infección crónica. La propuesta de clasificación en tres niveles de la prueba inicial de anticuerpo permitirá identificar a las personas con infección crónica en los niveles bajo y alto; esto puede ayudar a utilizar de manera más eficiente los recursos y mejorar la provisión de los servicios de salud.

Objetivos

General

Realizar un análisis económico de costo efectividad para determinar las estrategias más eficientes para diagnóstico de hepatitis C en personas con anti-VHC positivo.

Específicos

- Realizar las estimaciones de costo efectividad de 7 estrategias de diagnóstico de la infección persistente por hepatitis C en población de donadores de sangre con la información disponible con base en un modelo de análisis de decisiones.
- Realizar las estimaciones de prevalencia de VHC en la población de usuarios de drogas intravenosas (UDI), en países de ingresos económicos medios altos, con un modelo de meta-análisis que será alimentado con los resultados de la revisión sistemática de la literatura.
- Realizar las estimaciones de costo efectividad de las 7 estrategias de diagnóstico en el caso de usuarios de drogas intravenosas con el modelo de análisis de decisiones previamente realizado.

Hipótesis de trabajo

Las estrategias de diagnóstico más costo efectivas en una población de prevalencia baja de VHC son distintas que aquellas que son más costo efectivas en poblaciones de prevalencia alta. El presente trabajo muestra los resultados de las estimaciones de costo efectividad que realizamos para una población de baja prevalencia (donadores de sangre). En esta población las estrategias que utilizan 2 y 3 niveles de concentración de anticuerpos de la

prueba inicial Anti-VHC y con base estos resultados determinan las combinaciones de las pruebas complementarias o deciden no utilizar pruebas complementarias son más costo efectivas en la población de donadores de sangre. Por otro lado, La estrategia que consiste en realizar una prueba VHC RNA (PCR) a todos los casos que son positivos (≥ 1 valor del índice S/CO) es la estrategia más costo efectiva en el caso de la población de usuarios de drogas intravenosas (UDI) comparadas con las otras estrategias evaluadas.

Material y métodos

La presente investigación consiste en 2 evaluaciones económicas de un conjunto de 7 estrategias de diagnóstico para determinar el número de casos verdaderos positivos (VP) en 2 poblaciones con distintos riesgos de infección: donadores de sangre y usuarios de drogas intravenosas (UDI). Las evaluaciones se llevaron a cabo desde el punto de vista del proveedor (pagador) de servicios y solo incluyen los costos directos de las pruebas de diagnóstico como parte de los costos del diagnóstico. Las estrategias de diagnóstico fueron determinadas por medio de las combinaciones de tres pruebas diagnósticas (Anti-VHC, IMB, VHC RNA) de manera secuencial como se establece en la descripción de las estrategias más adelante. El horizonte de tiempo del análisis es de 1 año por ello no se considera el descuento de los valores de efectividad o costos en el tiempo. El modelo que se utilizó para estimar los resultados en salud y los costos esperados es un árbol de decisiones con 7 brazos, uno para cada estrategia de diagnóstico bajo evaluación. El modelo se alimentará con dos fuentes de información una de ellas consiste en los resultados de un estudio realizado y publicado sobre la frecuencia de resultados de salud (verdaderos positivos) para una muestra de donadores del banco de sangre del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Guadalajara (20). La otra fuente son los resultados del estudio de revisión sistemática y meta-análisis que se llevará a cabo dentro de este proyecto (cuyos resultados son parte de la tesis y es el tercer estudio que se lleva a cabo dentro de la tesis) para estimar la prevalencia de VHC para las poblaciones de riesgo alto como son los UDI. La información sobre costos de las pruebas fueron los precios que paga el IMSS a sus proveedores con base en el pago por prueba que fue previamente reportado (14).

Resultado en salud principal modificado (VP utilizados en las estimaciones)

Las medidas de resultados en salud consideradas en el protocolo inicial se modificaron y se quedó como medida de resultado principal los casos verdaderos positivos (VP) para las estimaciones del modelo de costo efectividad. Los casos VP fueron definidos por medio de la presencia de las siguientes 3 condiciones clínicas: 1) el resultado alto de la prueba Anti-VHC definido como un resultado del indicador S/CO ≥ 20 y el resultado de una prueba VHC RNA positivo. 2) el resultado positivo de las dos prueba IMB (RIBA) y VHC RNA y 3) el resultado positivo de una prueba IMB aunque el resultado de la prueba VHC RNA test sea negativo. La tercera condición (aquella que presenta el resultado de la prueba IMB positivo pero el resultado de la prueba VHC RNA negativo) generalmente ocurre en un número limitado de casos. Sin embargo, este es un resultado relevante porque la prueba IMB no puede distinguir entre una infección actual (viremia) y una infección en el pasado en la cual el individuo puede ser un portador potencial del virus aun cuando la infección puede ser resuelta (14).

Diseño del estudio

El diseño es un análisis transversal (un solo periodo) para el diagnóstico de la enfermedad (infección crónica) por el VHC en distintos grupos de pacientes (donadores de sangre, y usuarios de drogas inyectadas) con 7 grupos de comparación definidos por el tipo de prueba utilizada (7 estrategias de diagnóstico). Se utilizará información transversal de resultados de estudios publicados y de resultados de un sobre las frecuencias de infección crónica del VHC de acuerdo a las definiciones de diagnóstico presentadas previamente. El estudio consiste en un modelo de análisis de decisiones que integra toda la información transversal

sobre el diagnóstico. El horizonte de tiempo del modelo es de un año para estimar los resultados de salud intermedios por medio de casos verdaderos positivos (VP).

Se evaluaron 7 estrategias de diagnóstico de las cuales 4 están basadas en las recomendaciones de las guías de diagnóstico y tratamiento del CDC de EU y 3 estrategias están basadas en las recomendaciones de la guía de interpretación y diagnóstico publicadas en 2012 para identificar personas con viremia con un resultado positivo de la prueba de anticuerpos Anti-VHC (3, 14, 21). Los niveles de clasificación (3 niveles o 2 niveles) para una prueba positiva Anti-VHC fueron establecidos de acuerdo con la medida, utilizadas previamente en otros documentos, que se basa en la razón de corte (por las siglas en inglés S/CO) (3, 21). Cada una de las alternativas de diagnóstico consiste de una combinación de la prueba inicial Anti-VHC y una o más de las pruebas suplementarias: IMB o VHC RNA (Tabla1).

Tabla 1 Estrategias de acuerdo con clasificación de nivel anticuerpos prueba anti-VHC.

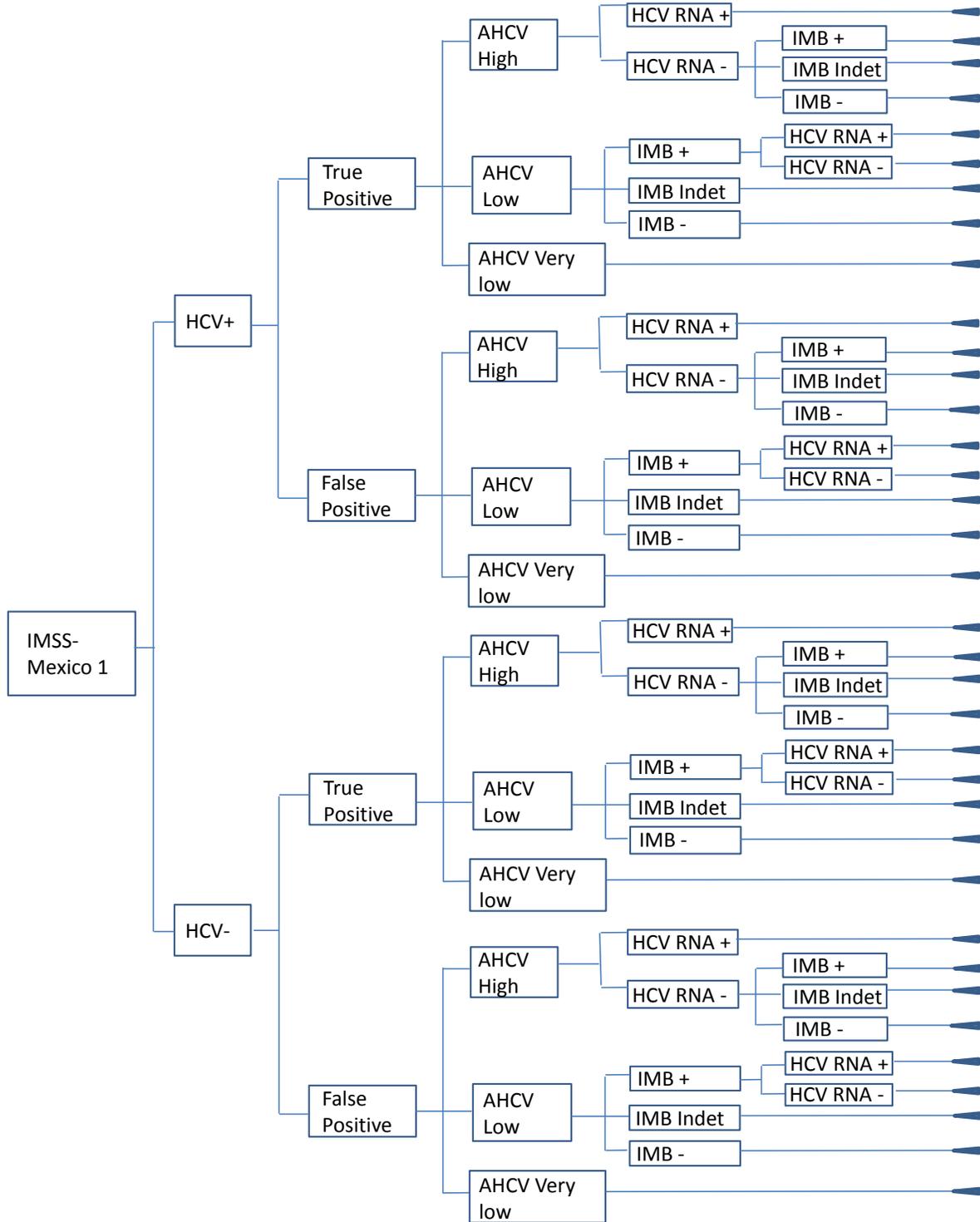
Estrategia	Nivel de corte con el indicador “Signal-to-cut-off (S/CO) ratio”	Pruebas complementarias para realizar el diagnóstico	Indicaciones
CDC-USA1	≥ 1	VHC RNA \rightarrow IMB	Realizar las pruebas complementarias en todos los niveles
CDC-USA2	≥ 1	IMB \rightarrow VHC RNA	Realizar las pruebas complementarias en todos los niveles
CDC-USA3	Nivel alto (≥ 8)	VHC RNA \rightarrow IMB or IMB \rightarrow VHC RNA	Realizar las pruebas complementarias en todos los niveles
	Nivel bajo (< 8)		
CDC-USA4	≥ 1	VHC RNA	Realizar la prueba HCV RNA únicamente
IMSS-Mexico1	Nivel alto (≥ 20)	VHC RNA \rightarrow IMB	No realizar las pruebas complementarias cuando el nivel del indicador S/CO es muy bajo
	Nivel bajo ($4.5 \leq S/CO < 20$)	IMB \rightarrow VHC RNA	
	Nivel muy bajo ($1 \leq S/CO < 4.5$)	No testing	
IMSS-Mexico2	Nivel alto (≥ 20)	VHC RNA \rightarrow IMB	Realizar las pruebas complementarias en todos los niveles
	Nivel bajo ($4.5 \leq S/CO < 20$)	IMB \rightarrow VHC RNA	
	Nivel muy bajo ($1 \leq S/CO < 4.5$)	IMB \rightarrow VHC RNA	
IMSS-Mexico3	Nivel alto (< 20)	IMB \rightarrow VHC RNA	Realizar las pruebas complementarias en todos los niveles
	Nivel bajo (≥ 20)	VHC RNA \rightarrow IMB	

Abreviaciones: Anti-VHC: prueba de anticuerpos para virus de hepatitis C (VHC), IMB: prueba de Immunoblot, VHC RNA: prueba RNA para VHC.

Modelo de predicción

El modelo de predicción es de árbol de decisiones para estimar el valor esperado de los costos y los resultados de salud con el objetivo de identificar cuál es la estrategia más costo efectiva. El modelo está compuesto por 7 brazos en el nodo de decisión que corresponden a cada una de las estrategias definidas (Figura 1). En sus nodos probabilísticos el modelo identifica la secuencia de resultados de cada prueba de acuerdo al algoritmo recomendado para el en la guía de diagnóstico del VHC publicado previamente (14). El modelo está construido con base en la práctica de diagnóstico en los bancos de sangre en el IMSS y en las recomendaciones del CDC de EU (3, 14).

Figura 1 Estrategia IMSS-Mexico1 en el modelo de árbol de decisiones utilizado en estimaciones de costo efectividad.



El modelo de árbol de decisiones utilizado en nuestra investigación tiene una estructura similar a la del modelo reportado por Chapko y colaboradores (17), sin embargo, en nuestro modelo utilizamos la proporción de casos VP como el resultado en salud para evaluar la efectividad de las estrategias. Utilizamos este resultado en salud en lugar de otros que utilizó Chapko como casos positivos o negativos de una sola prueba VHC RNA o de casos virémicos debido a que nuestro objetivo fue estimar el costo por caso VP es decir el costo por caso detectado y no la sensibilidad global de los casos positivos.

Estimaciones de costo efectividad

Las estimaciones de costo efectividad se llevaran a cabo para determinar el conjunto de estrategias óptimas para cada población con distintos riesgos de infección crónica por VHC. Se estimarán tres indicadores de costo efectividad: costo por caso virémico identificado, costo por AVISA y costo por falso positivo evitado. La primera razón de costo efectividad muestra la eficiencia en la identificación de casos que pueden prevenirse, la segunda incluye el efecto de reducción de mortalidad por las actividades de diagnóstico y la tercera permite identificar el grado la selección de una estrategia de diagnóstico con la mayor especificidad de la combinación de pruebas. Las estimaciones se realizarán para el escenario caso base y posteriormente se realizará un análisis de sensibilidad de una vía y dos vías con diferentes escenarios, de umbrales y de extremos. Con los resultados obtenidos se diseñará una estrategia de análisis de probabilidad probabilístico con simulación de Monte Carlo. Los resultados se presentarán por medio de cuadros explicativos de las variaciones de la razón de costo efectividad en el caso base y en graficas en el plano de costo efectividad y de curvas de costo aceptabilidad (22).

Resultados en salud de acuerdo al protocolo inicial

Los casos falsos positivos y AVISAS que se mencionaron en el protocolo inicial fueron medidas de resultados no utilizados en la tesis.

Los resultados en salud para llevar a cabo la evaluación son los siguientes:

- 1) Casos de infección persistente (casos virémicos). Estos casos tuvieron una prueba anti-VHC positiva, una prueba de RIBA positiva o indeterminada y una prueba RNA positiva. *(Este resultado se modificó por caso verdadero positivo (VP) que fue definido de acuerdo a la sección de resultados en salud de la página 16).*
- 2) Falsos positivos (FP). Son aquellos que fueron identificados como positivos por la prueba de anti-VHC pero que fueron negativos o indeterminados con la prueba de inmunoblot y negativos para RNA VHC.
- 3) Años de vida saludables perdidos (AVISAS).

Estimación de AVISAS *(Esta sección se puso en el protocolo inicial pero se modificó)*

Los AVISAS son la medida de resultados que se utilizará en este proyecto porque son considerados como una medida de salud final de los cambios en el bienestar de la población. Los AVISAS permiten medir la carga de la enfermedad para determinar las ganancias de intervenciones a nivel de población (48,49) (23, 24). Adicionalmente este indicador es utilizado como una medida estándar de efectividad de la carga de la enfermedad y de intervenciones en distintos países, con ello se gana posibilidades de comparación entre regiones, países, estudios e intervenciones. Aunque no se han estimado AVISAS para el caso de las enfermedades derivadas de la infección crónica por VHC se puede utilizar la metodología reportada recientemente los estudios de la carga de la enfermedad para México en 2010 y 2004.

Los AVISAS son la suma de dos componentes que se refieren a los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y los años de vida con discapacidad (AVD) (48)(23). Para estimar los AVP se consideran el número de muertes anuales específicas por edad y enfermedad. El cálculo de los AVP utilizará las estimaciones de incidencia de la infección crónica por hepatitis C y su duración aproximada de la enfermedad o tiempo en que los pacientes padecen la enfermedad crónica. La estimación de ambos componentes (AVP y AVD) utilizará las tasas de descuento y ponderaciones por edades utilizadas en el estudio reciente para países de América Latina (49)(24). Para la estimación se replicarán métodos de la carga de la enfermedad para el caso de hepatitis C y los métodos recientes utilizados en el reporte de la carga de la enfermedad para población de América Latina. Los cálculos se realizarán con el software DisMod 3 y con información sobre incidencia, prevalencia, duración de la enfermedad y pesos de la discapacidad para cirrosis y el cáncer de hígado (23, 24). Los resultados de la estimación de la carga de la enfermedad serán calibrados por medio de un análisis de sensibilidad por medio de un análisis determinísticos de una y dos vías así como de un análisis probabilístico con distribuciones conjuntas de los parámetros bajo evaluación. Los parámetros que se van a variar son las tasas de descuento y ponderaciones por edades además de los parámetros de incidencia, duración y discapacidad de la enfermedad por VHC y sus complicaciones. Con ello se intenta valorar cómo afectan estas modificaciones a los resultados finales. Las estimaciones se llevarán a cabo con el programa DisMod 3 y plantillas de Excel 7.0.

Valores de parámetros para modelo en donadores de sangre

La operación del modelo requiere de un conjunto de probabilidades simples y condicionales para los resultados de las pruebas diagnósticas así como de la especificación de los casos

VP y de los costos para cada rama. Para el caso de la población de donadores de sangre los cálculos del valor esperado asumen los valores fijos de la prevalencia de 0.014 (9) y de la proporción de casos verdaderos positivos de 0.379 (20). La sensibilidad y especificidad de la prueba VHC RNA se consideró como 100% y se varió en el rango de 98-100% con el objetivo de observar el efecto de variaciones mínimas en los análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico (Tabla 2). Asimismo, se asumió que las probabilidades condicionales son independientes y mutuamente excluyentes. Las otras probabilidades que fueron utilizadas en el modelo fueron estimadas a partir de los resultados de un estudio que consideró una muestra de donadores de sangre en el Banco de Sangre de Centro Médico de Occidente en Guadalajara (20). El procedimiento para determinar las probabilidades se basó en las definiciones previamente establecidas de un caso y de los distintos niveles del índice S/CO (3 niveles) con esto se construyó un modelo que considera la secuencia de las pruebas diagnósticas y las frecuencias de ocurrencia de las distintas combinaciones posibles de resultados de las tres pruebas. Por ejemplo, si el número total de casos VP fue 244 y este total incluyó los 3 niveles del indicador S/CO ($S/CO \geq 20 = 208$; $4.5 < S/CO < 20 = 29$ y $S/CO < 4.5 = 7$) la probabilidad de tener un resultado S/CO $S/CO \geq 20$ sería estimado como $208/244 = 0.8525$.

Los costos de las 7 estrategias de diagnóstico evaluadas incluyeron los costos directos asociados con las tres pruebas Anti-VHC, IMB y VHC RNA (Tabla 2). Los costos de cada prueba fueron valorados a los precios institucionales que paga el IMSS a sus proveedores con base en el pago por prueba que fue previamente reportado (14). El costo total de cada prueba incluye los insumos necesarios y los reactivos así como el equipo de cómputo, software y todos los requerimientos materiales para obtener, registrar y realizar el reporte

de los resultados de la prueba (Tabla 2). Todos los costos fueron convertidos y reportados a precios del año 2014 y después se convirtieron a dólares americanos (USD) (25, 26).

Tabla 2 Valores de parámetros e intervalos para análisis de sensibilidad para estimaciones de costo efectividad de estrategias en población de donadores de sangre.

Parámetros	Valores en caso base †	Intervalo del análisis de sensibilidad
Probabilidad VHC RNA+ cuando es virémico	1.0000	0.98-1.00
Probabilidad VHC RNA+ cuando no es virémico	0.0001	0.0-0.0002
Probabilidad S/CO \geq 20 cuando VP	0.8525	0.845-0.859
Probabilidad $4.5 \leq$ S/CO < 20 cuando VP	0.1189	0.112-0.125
Probabilidad S/CO \geq 8 cuando VP	0.8754	0.855-0.895
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO \geq 20	0.9904	0.984-0.996
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO \geq 20	0.0096	0.008-0.012
Probabilidad IMB+ cuando VP y $4.5 \leq$ S/CO < 20	1.0000	0.98-1.00
Probabilidad IMBIndet cuando VP y $4.5 \leq$ S/CO < 20	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO $1 \leq$ S/CO < 4.5	1.0000	0.98-1.00
Probabilidad IMBIndet cuando VP y $1 \leq$ S/CO < 4.5	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO < 20	1.0000	0.98-1.00
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO < 20	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO \geq 1	0.9918	0.985-0.997
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO \geq 1	0.0082	0.003-0.014
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO \geq 8	0.9914	0.990-0.993
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO \geq 8	0.0086	0.003-0.014
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO < 8	1.0000	0.98-1.00
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO < 8	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad S/CO \geq 20 cuando FP	0.0101	0.008-0.012
Probabilidad S/CO $4.5 \leq$ S/CO < 20 cuando FP	0.1924	0.185-0.200
Probabilidad S/CO \geq 8 cuando FP	0.0835	0.078-0.089
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO \geq 20	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO \geq 20	0.5000	0.49-0.51
Probabilidad IMB+ cuando FP y $4.5 \leq$ S/CO < 20	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y $4.5 \leq$ S/CO < 20	0.4078	0.398-0.417
Probabilidad IMB+ cuando FP y $1 \leq$ S/CO < 4.5	0.0000	0.0-0.001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y $1 \leq$ S/CO < 4.5	0.2825	0.274-0.291
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO < 20	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO < 20	0.3069	0.298-0.316
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO > 1	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO > 1	0.3088	0.300-0.318
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO \geq 8	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO \geq 8	0.3939	0.384-0.403
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO < 8	0.0000	0.0-0.0001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO < 8	0.3011	0.292-0.310
Costo de prueba Anti-VHC †	10.44	-+20%
Costo de prueba Immunoblot (IMB)	126.27	-+20%
Costo de prueba VHC RNA	232.01	-+20%

Significado de las abreviaciones: VP: Verdadero positivo; FP: falso positivo; IMB: prueba de inmunoblot; IMBIndet: resultado indeterminado de la prueba inmunoblot. Los costos están en dólares de 2014USD.

† Se asumió que la probabilidad de la prueba VHC RNA de ser positiva cuando es un caso virémico (sensibilidad) y la probabilidad ser negativa cuando el caso es no virémico fue asumida como 1. Otras probabilidades fueron estimadas con base en un estudio previo que reporta los resultados sobre 640 donadores de sangre (20). Los costos fueron tomados de (14).

Valores de parámetros para población UDI

Las estimaciones del valor esperado de costos y VP para el caso de población UDI usaron el supuesto de valor fijo de la prevalencia de 0.576 que es el valor de la prevalencia estimado por medio de un modelo de meta-análisis de efectos aleatorios y reportados en la parte de resultados correspondiente. Asimismo, la proporción de casos verdaderos positivos utilizada fue de 0.483. Las probabilidades que se utilizaron en el modelo para la población UDI fueron estimadas con base en una tabla modificada combinaciones de resultados de las tres pruebas (anti-VHC, Inmunoblot y VHC RNA) (Tabla 3). Los costos que se usaron en esta población fueron los mismos que para la población de donadores de sangre.

Tabla 3 Valores para caso base y análisis de sensibilidad para estimaciones de costo efectividad en población de UDI.

Parámetros	Valor caso-base [†]	Intervalo análisis sensibilidad
Probabilidad VHC RNA+ cuando es virémico	1.0000	0.97-1.0
Probabilidad VHC RNA+ cuando no es virémico	0.0001	0.0001-0.0003
Probabilidad S/CO \geq 20 cuando VP	0.6298	0.62-0.639
Probabilidad $4.5 \leq S/CO < 20$ cuando VP	0.2694	0.261-0.278
Probabilidad S/CO \geq 8 cuando VP	0.9345	0.93-0.939
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO \geq 20	0.9692	0.966-0.973
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO \geq 20	0.0103	0.008-0.012
Probabilidad IMB+ cuando VP y $4.5 \leq S/CO < 20$	0.9509	0.947-0.955
Probabilidad IMBIndet cuando VP y $4.5 \leq S/CO < 20$	0.0001	0.0001-0.0003
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO $1 \leq S/CO < 4.5$	0.9508	0.947-0.955
Probabilidad IMBIndet cuando VP y $1 \leq S/CO < 4.5$	0.0001	0.0001-0.0003
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO < 20	0.9509	0.947-0.955
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO < 20	0.0001	0.0001-0.0003
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO ≥ 1	0.9752	0.972-0.978
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO ≥ 1	0.0248	0.022-0.228
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO ≥ 8	0.9897	0.988-0.992
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO ≥ 8	0.0103	0.008-0.012
Probabilidad IMB+ cuando VP y S/CO < 8	0.9231	0.918-0.928
Probabilidad IMBIndet cuando VP y S/CO < 8	0.0001	0.0001-0.0003
Probabilidad S/CO ≥ 20 cuando FP	0.7727	0.764-0.781
Probabilidad S/CO $4.5 \leq S/CO < 20$ cuando FP	0.7273	0.719-0.736
Probabilidad S/CO ≥ 8 cuando FP	0.7727	0.764-0.781
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO ≥ 20	0.0001	0.0001-0.0003
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO ≥ 20	0.5	0.49-0.51
Probabilidad IMB+ cuando FP y $4.5 \leq S/CO < 20$	0.0001	0.0001-0.0003
Probabilidad IMBIndet cuando FP y $4.5 \leq S/CO < 20$	0.5	0.49-0.51
Probabilidad IMB+ cuando FP y $1 \leq S/CO < 4.5$	0.0001	0.0001-0.0003
Probabilidad IMBIndet cuando FP y $1 \leq S/CO < 4.5$	0.5	0.49-0.51
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO < 20	0.0001	0.0001-0.0003
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO < 20	0.5	0.49-0.51
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO > 1	0.0001	0.0001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO > 1	0.5	0.49-0.51
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO ≥ 8	0.0001	0.0001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO ≥ 8	0.5	0.49-0.51
Probabilidad IMB+ cuando FP y S/CO < 8	0.0001	0.0001
Probabilidad IMBIndet cuando FP y S/CO < 8	0.5	0.49-0.51
Costo de prueba Anti-VHC †	10.44	+-20%
Costo de prueba Immunoblot (IMB)	126.27	+-20%
Costo de prueba VHC RNA	232.01	+-20%

Abreviaciones TP: verdadero positivo; FP: falso positivo; IMB: Immunoblot; IMBIndet: resultado indeterminado de la prueba IMB. La información de costos se reporta en dólares de 2014 USD.

† Las fuentes de información son las siguientes: La probabilidad de la prueba VHC RNA de ser positivo cuando el caso es virémico (o sensibilidad) y también la probabilidad de ser negativo cuando no es virémico (especificidad) se asumieron con un valor de 1 y 0 respectivamente.

Estimaciones de costo efectividad y análisis de sensibilidad

Se realizaron estimaciones de costo efectividad de las 7 estrategias para cada población (donadores de sangre y usuarios de drogas intravenosas). La razón de costo efectividad promedio (RCEP) fue definida como el costo por caso VP identificado por su lado la razón de costo efectividad incremental (RCEI) es el costo adicional de una estrategia comparada con otra que puede ser menos costo efectiva. Los resultados de costos del modelo también incluyen el costo por persona diagnosticada.

Las estimaciones se realizarán para el escenario caso base y posteriormente se realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. El objetivo de estos análisis fue evaluar el efecto de la variación de los parámetros en el resultado de valores esperados de costos y efectividad y tener una idea de la incertidumbre en el modelo así como para conocer el grado de robustez de las predicciones. El análisis determinístico consistió en determinar si la modificación de los valores base de cada parámetros por los valores del intervalo de sensibilidad tuvieron una influencia en el valor caso base del indicador del beneficio monetario neto (BMN). El BMN se estima de la siguiente manera: $BMN = \text{efectividad} * \text{disposición a pagar (DAP)} - \text{Costos}$. Los resultados de este análisis se expresan en forma de un diagrama de tornado. La disposición a pagar se fijó en \$5,000 dólares Norte-Americanos (USD). Para realizar estos análisis se utilizaron los intervalos de confianza estimados con base en una fórmula de proporciones con una confianza del 95% (27) y para el caso de los costos se consideró una variación de $\pm 20\%$ del valor caso base de costos.

El análisis de sensibilidad probabilístico consideró una distribución gamma inversa para los costos y una distribución normal para las probabilidades condicionales del modelo. La

simulación de Monte Carlo consideró un total de 1,000 replicaciones de la distribución conjunta de todos los parámetros del modelo para realizar una estimación de todas las predicciones y de esta manera poder explorar la incertidumbre de la combinación de los valores utilizados de todos los parámetros. Los resultados de la simulación fueron presentados en curvas de costo aceptabilidad (CEACS) (22). La presentación de CEACS consideró una sola grafica para las 7 curvas. Esto permite observar la participación de porcentaje en el número de replicaciones por cada alternativa. Asimismo se realizaron CEACS para comparar cada alternativa con una única alternativa utilizada como la más costo efectiva para observar la medida en que la segunda estrategia es costo efectiva dependiendo del nivel de DAP. Las estimaciones de costos y costo efectividad en el caso base y los análisis de sensibilidad se realizaron en el software TreeAge Pro Versión 2015.

Métodos de la revisión sistemática y el meta análisis sobre prevalencia de VHC

Criterios de búsqueda de la revisión sistemática

Se llevó a cabo una revisión sistemática de manuscritos publicados sobre la prevalencia de hepatitis C en usuarios de drogas inyectadas en países de ingresos medios altos. Los términos de búsqueda utilizados para identificar los estudios sobre el tema fueron los siguientes: “Prevalence”, “hepatitis C”, “hepatitis C antibodies”, “substance-related disorders”, “substance abuse”, y “intravenous”. Las búsquedas se llevaron a cabo en cinco bases de datos: PubMed, SCOPUS, Medic Latina, LILACS y Scielo Citation Index (Tompson Reuters). Para la base de datos PubMed, únicamente, se utilizaron los términos Mesh y para las otras bases se usaron los términos de búsqueda de acuerdo a los campos que cada base utiliza en su interface de búsqueda. Los países que fueron seleccionados para la búsqueda de estudios son aquellos con un ingreso per cápita similar al de México, clasificados como países de ingresos medios altos (\$7,000-13,000 USD) de acuerdo con el Banco Mundial para el año 2015. La estimación del ingreso reportado por este organismo es el ingreso per-cápita (Producto interno bruto per cápita) en dólares americanos y es realizada con el método Atlas del Banco Mundial (28). Los años de búsqueda fueron de 1990 a 2016 y los idiomas de búsqueda fueron inglés y español.

Criterios de inclusión y exclusión de estudios

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) Estudios que reportan la incidencia de VHC en la población de UDI, 2) Estudios publicados entre enero de 1990 y diciembre de 2016, considerados como fuentes primarias de datos sobre prevalencia de infección por el VHC, 3) La población del estudio se encuentra en uno de los países de ingresos medios altos incluidos en la búsqueda. Los documentos fueron seleccionados por dos investigadores independientes (VGG, LSG) con base en la información reportada en el título y resumen del artículo, de acuerdo con los criterios anteriormente señalados. La selección de los estudios fue realizada por dos revisores independientes que examinaron el listado del total de citas de los manuscritos y a partir del contenido del título y el resumen del documento. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) El estudio presenta los resultados de manera confusa o con errores, 2) La muestra de sangre fue recolectada antes de 1990 y 3) La población del estudio no incluye casos infectados con VHC en UDI. No se incluyeron estudios con sujetos cuyo criterio principal de selección fuera infección por VIH, con infección crónica por VHC, o cuya muestra eran únicamente hombres o únicamente mujeres.

Población objetivo

Un usuario de drogas inyectadas fue definido como el individuo que se ha inyectado cualquier tipo de droga por un periodo mayor a 6 meses previos a la entrevista del estudio. Se consideró como caso de VHC cuando la prueba de anticuerpos inicial (inmunoensayo) era positiva. Esta prueba presenta evidencia de infección presente o pasada. También se consideró como caso positivo de infección presente por medio de la prueba de RNA-VHC. En caso de que los resultados de ambas pruebas se encuentren disponibles son resultados

confirmados con la prueba VHC RNA previo caso positivo con la prueba inicial de anticuerpos (20).

Extracción de datos

La extracción de datos se concentró en la prevalencia de VHC reportada en los manuscritos seleccionados. La prevalencia se basa en los resultados de las pruebas de anticuerpos o RNA viral reportados. La prevalencia se define como el número de casos positivos de acuerdo con la prueba de diagnóstico usada entre el total de la muestra. Asimismo, se extrajo un conjunto de datos sobre las características de los estudios como país y ciudad donde se realizaron las pruebas de diagnóstico, tamaño de la muestra y prevalencia cruda de hepatitis C. Asimismo, se extrajo información sobre fechas de recolección de datos, sitios donde se recolectó la muestra y estrategias de reclutamiento, diseño del estudio, esquema de muestreo, tipo de pruebas utilizadas o métodos de identificación de la reactividad a los anticuerpos de hepatitis C y si realizó la prueba de VHC RNA, edad, sexo, y tiempo de inyección de la droga.

Análisis estadístico

Se estimó la prevalencia de VHC en cada estudio y su intervalo de confianza y la prevalencia promedio de todos los estudios incluidos correspondientes a cada uno de los modelos (efectos fijos y efectos aleatorios). Asimismo, se determinaron las pruebas de hipótesis sobre las estimaciones de prevalencia dentro de cada estudio y entre estudios. También se estimaron los resultados de heterogeneidad estimados por el modelo. La síntesis de información se realizó con un modelo estadístico de meta-análisis alimentado con los datos de prevalencia provenientes de los estudios incluidos en la revisión sistemática. El modelo de meta-análisis consideró la prevalencia de VHC como el número

de personas con una prueba de anticuerpos positiva, dividido por la población total de la muestra. Se estimó la prevalencia esperada de los datos provenientes de los estudios seleccionados utilizando un modelo en el cual la variable dependiente es una proporción. La distribución de la prevalencia de VHC asume una distribución binomial negativa. Las estimaciones se realizaron con un modelo de efectos fijos que considera que la heterogeneidad entre los estudios no es significativa y un modelo de efectos aleatorios en caso contrario. Se implementó un modelo inicial con el total de estimaciones de prevalencia observaciones que reportan datos sobre la prevalencia de VHC en UDI. Los resultados de los intervalos y estadísticos del modelo (Z , Q y I^2) fueron reportados y comparados entre los modelos para observar los cambios en las hipótesis de diferencias dentro de los estudios, entre estudios, y de la heterogeneidad de la información. Las estimaciones se llevaron a cabo utilizando el software Comprehensive meta-analysis V.3.3 ®.

Aspectos éticos

El protocolo fue autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS en 2014. La presente es una investigación sin riesgo así clasificada por la ley general de salud en materia de investigación en salud. En esta investigación se propone realizar técnicas de investigación documental retrospectivas y aquellos que no realizan ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos participantes. El presente protocolo será sometido a autorización de la comisión nacional de investigación del IMSS y cumple todos los requisitos éticos para llevar a cabo investigaciones en salud requeridos por la ley general de salud en materia de investigación para la salud y de la declaración de Helsinki vigente.

Las contribuciones de la presente investigación son los siguientes: proveer a los tomadores de decisiones a distintos niveles de información que actualmente se encuentra no disponible o no sistematizada para el análisis de los tratamientos a los pacientes incluidos en este estudio. Adicionalmente, se tendrá el beneficio para los médicos e investigadores participantes de utilizar la base de datos para análisis para publicaciones que permitan apoyar el desarrollo profesional de los mismos. Esta investigación también apoyará en la captura y síntesis de información relevante para potencialmente ser utilizados en la mejora los tratamientos médicos y la utilización de los recursos asignados a la atención en la salud. También tiene como un potencial beneficio facilitar a través de la publicación de los resultados el apoyo de posteriores investigadores y tomadores de decisiones que deseen realizar proyectos sobre el tema y avances en la materia. No existe un riesgo de salud en la participación de este estudio y asimismo existe el potencial de beneficios para la comunidad.

Bioseguridad

El presente proyecto tiene como objetivo realizar una revisión de información documental y de llevar a cabo un consenso para determinar los recursos utilizados en la atención de pacientes con cáncer. Por este motivo no incluye ningún manejo de muestras biológicas o de otros materiales con riesgos de bioseguridad, por este motivo no tiene que registrar alguna parte del mismo ante la comisión de bioseguridad.

CAPÍTULO 2. RESULTADOS

En este capítulo se reportan los resultados de la tesis. Los resultados corresponden a tres estudios. El primero se concentra en las estimaciones de costo efectividad de las estrategias de diagnóstico en donadores de sangre. El segundo estudio en las estimaciones de costo efectividad de UDI. Y en tercer lugar se presentan los resultados del estudio de la revisión sistemática y meta análisis de la prevalencia de hepatitis C en la población UDI. La razón de esta organización es que permite una secuencia que es la misma en la sección de discusión. Es decir, en la sección de discusión se presentan primero la discusión de los estudios de costo efectividad y posteriormente los de la revisión sistemática. Con esta organización se considera que el lector tiene una organización más sencilla de los materiales presentados.

Resultados. Costo efectividad de estrategias de diagnóstico en donadores de sangre.

Los resultados que se presentan en esta sección corresponden a las estimaciones de costos y costo efectividad de las 7 estrategias de diagnóstico bajo evaluación (Tabla 1). La estrategia IMSS-Mexico1 tiene el costo por individuo diagnosticado más bajo de todas las 7 estrategias (\$130 USD) y es la estrategia menos efectiva (0.3619) (Tabla 4). La estrategia que le sigue en términos de efectividad es la CDC-USA4 con una efectividad de 0.3722 sin embargo es más costosa en términos de costo por caso detectado equivalente a \$242 USD por caso verdadero positivo (VP) detectado. Cuando se compara con otras estrategias las estrategias CDC-USA2 y CDC-USA4 son dominadas por las estrategias IMSS-Mexico1 y IMSS-Mexico3 (dominancia extendida) (Figura 2). Por su lado la razón de costo efectividad de la estrategia IMSS-Mexico3 comparada con la estrategia IMSS-Mexico1 es parte de la frontera de eficiencia formada por las estrategias más costo efectivas de las 7

estrategias evaluadas (Figura 2). En los resultados mostrados se puede observar que, como se mencionó previamente las estrategias CDC-USA2 and CDC-USA4 son dominadas.

Tabla 4 Resultados en caso base de costos y costo efectividad de las estrategias de diagnóstico en donadores de sangre.

Estrategia	Costos †	Resultados en salud ‡	I-Costos §	I-resultados en salud §	Razón de Costo-efectividad promedio † (RCEP)	Razón de costo efectividad incremental (RCEI)	Dominancia ¶
IMSS-Mexico1	\$130	0.361955			\$359		No dominada
CDC-USA4	\$242	0.372203	\$113	0.010248	\$651	\$11,027	Dominancia extendida
CDC-USA2	\$223	0.372818	\$-19	0.000615	\$599	Negative ICER	Dominancia extendida
IMSS-Mexico3	\$185	0.375869	\$-38	0.003051	\$493	Negative ICER	No Dominada
IMSS-Mexico2	\$197	0.375875	\$11	0.000006	\$523	\$1,833,333	No dominada
CDC-USA3	\$195	0.375877	\$-2	0.000002	\$518	Negative ICER	No dominada
CDC-USA1	\$322	0.375932	\$127	0.000055	\$856	\$2,309,091	No dominada

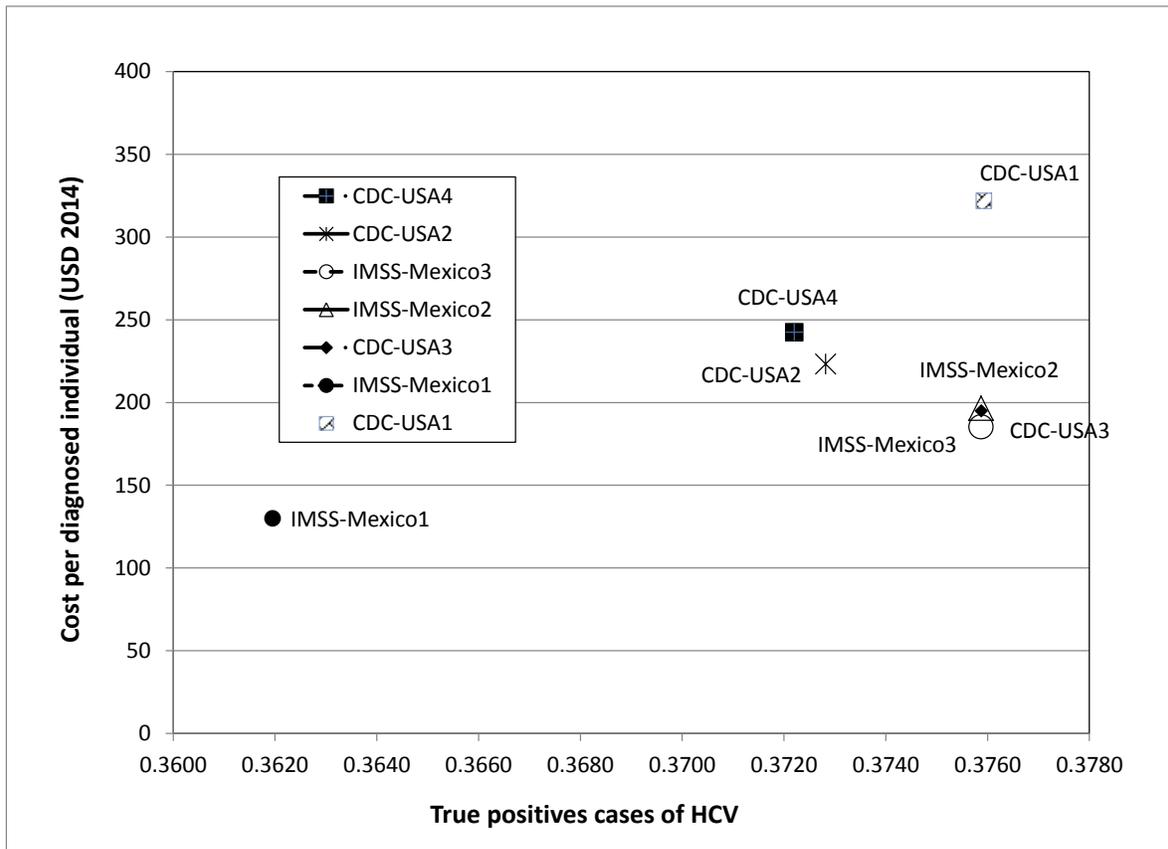
† Costos están en precios de 2014USD.

‡ Los resultados en salud fueron medidos en casos verdaderos positivos (VP) los cuales fueron definidos de la siguiente manera: 1) Nivel alto de la prueba Anti-VHC con un resultado positivo de la prueba VHC RNA, 2) Resultado positivo de la prueba IMB y resultado positivo de la prueba VHC RNA y 3) Resultado indeterminado de la prueba IMB y resultado positivo de la prueba VHC RNA.

§ Incremental costs and health results were estimated considering the immediate less effective alternative.

¶ Una estrategia no dominada significa que la alternativa previa cuesta menos y es menos efectiva o que la siguiente estrategia cuesta más y es más efectiva. Una estrategia dominante cuesta menos y es más efectiva que la previa. Una estrategia dominada de manera absoluta es aquella que cuesta más y es menos efectiva que la estrategia previa o la posterior. Una estrategia dominada de manera extendida es dominada por la estrategia previa y la posterior.

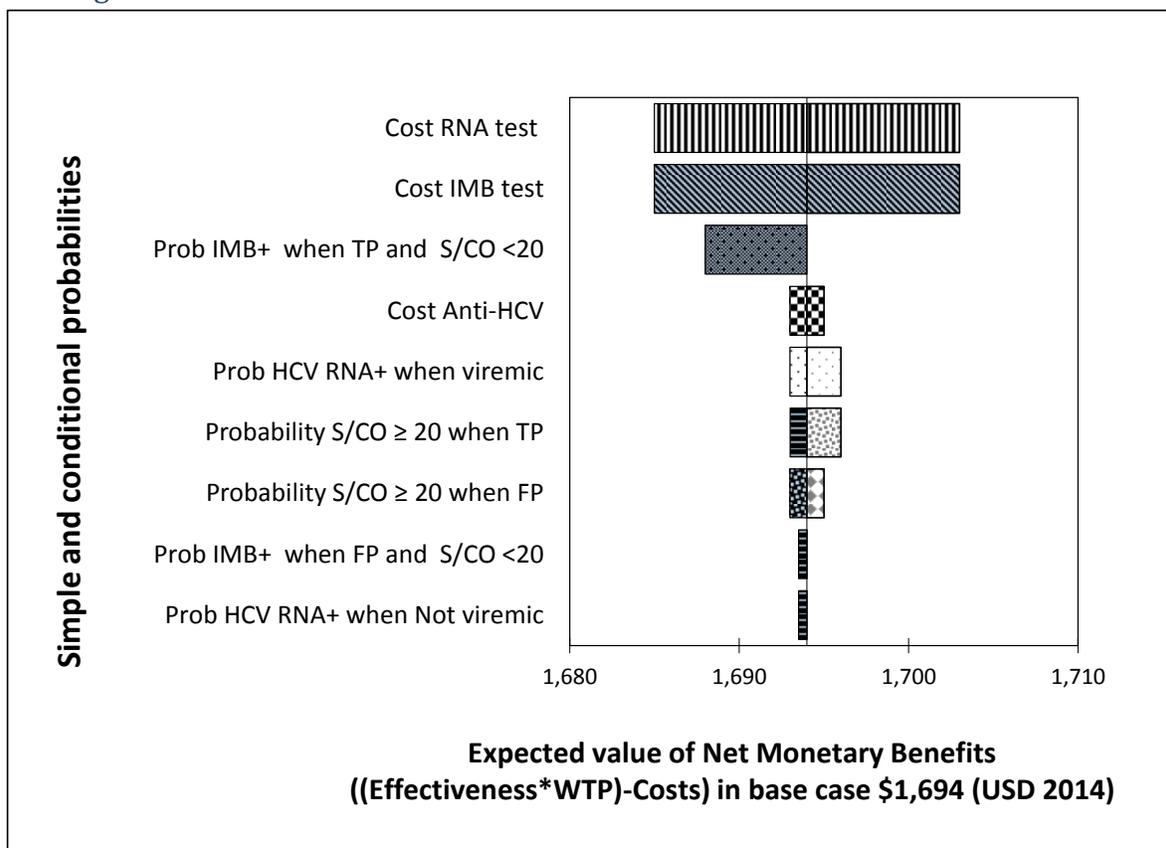
Figura 2 Costos y proporción de casos VP esperados en el caso base por estrategia de diagnóstico.



La estrategia IMSS-Mexico2 aparece como ligeramente más costo efectiva que la IMSS-Mexico3 aunque la diferencia de efectividad que es muy pequeña (6×10^{-6}) hace pensar que la esta diferencia es no significativa (Tabla 4). Asimismo, la estrategia CDC-USA3 también es similar a la estrategia IMSS-Mexico3 con una diferencia de solo \$10 USD y una diferencia de efectividad muy pequeña (8×10^{-6}) que sugiere que es no significativa (Tabla 4). En el escenario caso base la estrategia CDC-USA1 aparece como significativamente más cara y más efectiva que la estrategia CDC-USA3 pero con una razón de costo efectividad incremental muy grande ($(\$322-195 \text{ USD}) / (0.375932-0.375877) = \$2,309,091$ por caso VP detectado). Los resultados del análisis de sensibilidad de una vía sugieren que

los parámetros más importantes para determinar el beneficio monetario neto (BMN), utilizando una disposición a pagar de \$5,000 USD son los siguientes: el costo de la prueba de VHC RNA, el costo de la prueba IMB y la probabilidad de que la prueba IMB sea positiva cuando se tiene un caso verdadero positivo y se tiene un nivel del índice S/ CO<20 (Figura 3). Los demás parámetros no tuvieron una influencia significativa en el valor caso base del BMN.

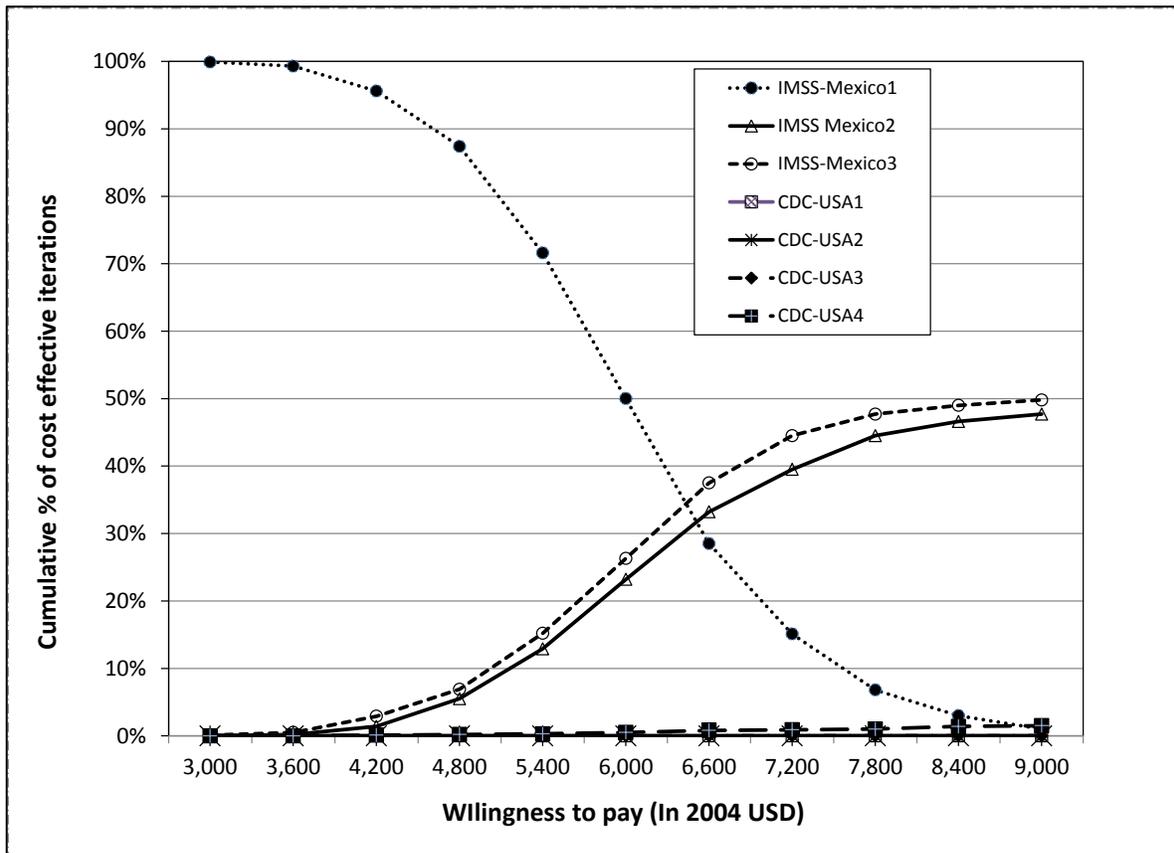
Figura 3 Diagrama de tornado para una vía del análisis de sensibilidad en donadores de sangre.



Esta figura muestra cómo las variaciones de probabilidades y costos modifican la estimación caso base del indicador de beneficios monetarios netos (BMN) de la estrategia IMSS-México3. La estimación del análisis de sensibilidad considera una DAP de 5,000 US\$.

Por su parte los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico sugieren que la estrategia IMSS-Mexico1 es altamente costo efectiva cuando la disposición a pagar es menor a los \$4,350 USD (Figura 4). Los resultados de la simulación también sugieren que las estrategias IMSS-Mexico3 and IMSS-Mexico2 son costo efectivas (Figura 4). La presentación de las cuatro estrategias en la gráfica de curvas de costo aceptabilidad permite mostrar en un espacio reducido todas las estrategias. A cada una de estas estrategias le corresponde un porcentaje del total de las iteraciones y la suma corresponde al total que es 100%. Otra manera de graficar las curvas de costo aceptabilidad es presentar una gráfica para cada par de alternativas. Por ejemplo si se realiza una gráfica de las estrategias IMSS-Mexico3 y IMSS-Mexico1 los resultados mostrarían que la estrategia IMSS-Mexico3 es costo efectiva al 90% de las iteraciones a un valor aproximado de \$7,800 USD. Asimismo, la estrategia IMSS-Mexico2 es costo efectiva a un valor de \$7,900 USD cuando se compara con la estrategia IMSS-Mexico1. Los resultados de comparaciones una a una contra la estrategia IMSS-Mexico1 son que la estrategia CDC-USA3 es costo efectiva a un valor de \$8,800 USD. Los resultados de esta simulación probabilística también sugieren que la estrategia más costo efectiva cuando se considera un límite de \$8,800 USD (esta cantidad o una cantidad menor) son las estrategias IMSS-Mexico3, IMSS-Mexico2 y CDC-USA3.

Figura 4 Curvas de costo aceptabilidad (CEAC) de las estrategias de diagnóstico en donadores de sangre.



Estas CCA muestran los niveles de probabilidad de ser costo efectivas de cada una de las estrategias de diagnóstico de acuerdo a distintas cantidades de DAP. El porcentaje acumulado de cada estrategia es la suma de puntos (generados con la simulación de Monte Carlo) en el plano de costo efectividad del total generado para distintas pendientes representadas por la DAP.

Resultados. Costo efectividad de estrategias de diagnóstico en UDI.

Los resultados para la población de UDI sugieren que la estrategia con el menor costo por persona diagnosticada es CDC-USA4 (\$ 242 USD) y es la tercera más efectiva por la proporción de VP que puede identificar (0.478222) (Tabla 5). Asimismo, el costo por VP detectado (RCEP) también es el menor (\$507) y tiene una RCEI negativa, es decir tiene un costo menor una efectividad mayor que la estrategia previa menos efectiva. La estrategia que le sigue en términos de razón de costo efectividad promedio es la CDC-USA2 esta estrategia cuesta un cantidad adicional no significativa pero tiene una efectividad menor. La frontera de eficiencia está definida por la recta que une las estrategias CDC-USA1 y CDC-USA4 y todas las demás estrategias son menos costos efectivas.

Tabla 5 Estimaciones de costos y costo efectividad de las 7 estrategias en el caso base para población UDI.

Estrategia	Costo †	Resultado salud ‡	Costo incremental §	Resultado salud incremental §	Razón de costo-efectividad promedio † (RCEP)	Razón de costo-efectividad incremental† (RCEI)	Dominancia ¶
IMSS-Mexico1	\$256	0.348726			\$735		Absolutamente dominada
CDC-USA2	\$246	0.471073	\$-10.23	0.122347	\$522	RCEI Negativa	Absolutamente dominada
IMSS-Mexico2	\$306	0.474187	\$59.59	0.003114	\$644	\$19,136	Absolutamente dominada
IMSS-Mexico3	\$301	0.474219	\$-4.2	0.000032	\$636	RCEI Negativa	Absolutamente dominada
CDC-USA4	\$242	0.478222	\$-58.94	0.004003	\$507	RCEI Negativa	No dominada
CDC-USA3	\$284	0.480612	\$42.02	0.002390	\$592	\$17,582	Extensivamente dominada
CDC-USA1	\$308	0.482984	\$23.86	0.002372	\$638	\$10,059	No dominada

† Las cantidades de costos están en dólares de 2014 USD.

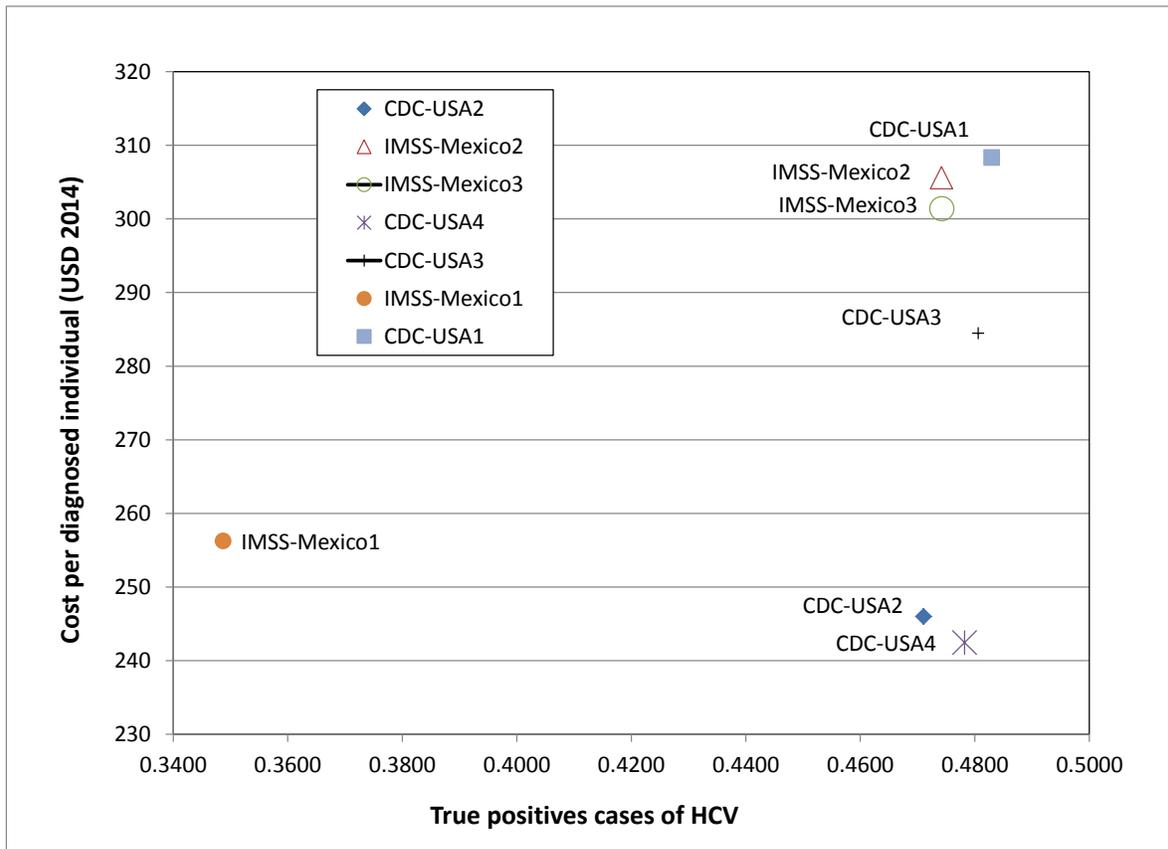
‡ Los resultados en salud fueron medidos en casos verdaderos positivos (VP) definidos de la siguiente manera: : 1) Nivel alto de la prueba Anti-HCV con un resultado positivo de la prueba VHC RNA, 2) Resultado positivo de la prueba IMB y resultado positivo de la prueba VHC RNA y 3) Resultado indeterminado de la prueba IMB y resultado positivo de la prueba VHC RNA.

§ Los costos y resultados en salud incrementales fueron estimados considerando la estrategia inmediatamente menos efectiva.

¶ Una estrategia no dominada significa que la alternativa previa cuesta menos y es menos efectiva o que la siguiente estrategia cuesta más y es más efectiva. Una estrategia dominante cuesta menos y es más efectiva que la previa. Una estrategia dominada de manera absoluta es aquella que cuesta más y es menos efectiva que la estrategia previa o la posterior. Una estrategia dominada de manera extendida es dominada por la estrategia previa y la posterior.

La estrategia CDC-USA3 está muy cerca de la frontera de eficiencia pues tiene una efectividad ligeramente menor que la estrategia CDC-USA1 y un menor costo. Las tres estrategias que se basan en 3 y 2 niveles de clasificación de los resultados de concentración de anticuerpos tienen costos mayores o efectividades menores y por esto son estrategias absolutamente dominadas o extensivamente dominadas. En el primer caso, cuando el dominio es absoluto significa que existe una estrategia que es más costo efectiva y en el caso de dominancia extendida hay dos estrategias que son más costo efectivas (como en el caso de la estrategia CDC-USA3 que es dominada por las 2 estrategias CDC-USA4 y CDC-USA1). Las únicas dos estrategias que aparecen como no dominadas son las estrategias CDC-USA4 y CDC-USA1 (Figura 5).

Figura 5 Número de casos VP y de costos esperados para cada alternativa bajo evaluación en población UDI.

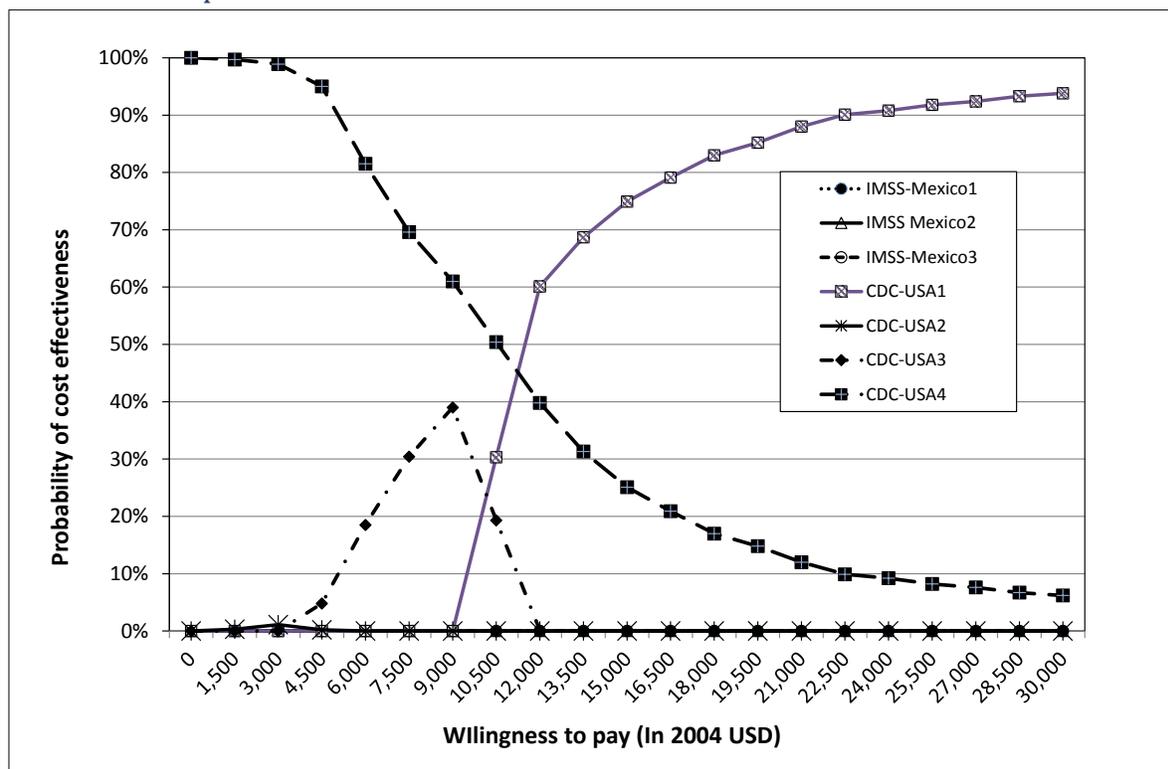


Como se puede observar las estrategias no dominadas son solo 2: CDC-USA4 y CDC-USA1. De estas 2 estrategias la mejor es la CDC-USA4. Las otras estrategias son dominadas. En especial la estrategia CDC-USA3 es dominada de manera extendida. Esto significa que hay dos estrategias que son más costo efectivas. Las demás estrategias son dominadas de manera absoluta, es decir que hay otra estrategia que es más costo efectiva que la estrategia considerada.

Los resultados del análisis de sensibilidad de una vía muestran que del total de 36 parámetros de probabilidades y 3 costos de pruebas solo 2 parámetros tuvieron un efecto en el caso base del valor del indicador de beneficios monetarios netos (BMN). Los 2 parámetros con influencia fueron la sensibilidad de la prueba VHC RNA (Probabilidad HCV RNA+ cuando el caso es virémico) y el costo de la prueba VHC RNA. Estos 2 parámetros tienen un aumento de alrededor de 1% en la estimación caso base de BMN (Datos no mostrados). El resto de los parámetros no tuvieron un efecto significativo considerando los valores de variación de los parámetros.

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico muestran que la estrategia CDC-USA4, la cual tiene un solo nivel de anticuerpos ($S/CO \geq 1$) y utiliza siempre como prueba confirmatoria la prueba VHC RNA es costo efectiva a niveles bajos de DAP o menores a los \$6,200 USD (Figura 6). Esto significa que tiene un porcentaje de iteraciones mayores al 82% para ese nivel de DAP. La estrategia CDC-USA1 es costo efectiva a niveles mayores de alrededor de \$18,000 USD (a partir de esta DAP el porcentaje de iteraciones es mayor al 80%).

Figura 6 Curvas de costo aceptabilidad para las 7 estrategias de diagnóstico bajo evaluación en población UDI.



Cada una de las curvas presenta el porcentaje de replicaciones, que se generaron en la simulación de Monte Carlo, acumuladas bajo cada una de las estrategias a distintos niveles de disposición a pagar en un rango de 0 hasta 30,000 dólares Americanos. En la figura se presentan todas las estrategias, Claramente puede observarse que la estrategia CDC-USA4 es altamente costo efectiva para valores menores de 6,200 y hasta 10,800 US\$. La estrategia CDC-USA1 es altamente costo efectiva a partir de valores igual o mayores a 11,000 US\$.

La comparación uno a uno de las estrategias CDC-USA1 y CDC-USA3 con la estrategia CDC-USA4 muestra que mientras la estrategia CDC-USA4 es costo efectiva a niveles bajos de DAP la estrategia CDC-USA1 es costo efectiva a valores mayores a los \$18,000 USD como se había mencionado previamente (Tabla 6). Asimismo, en el caso de la comparación entre las estrategia CDC-USA3 y CDC-USA4 se observa que el valor de la disposición a pagar a la cual la CDC-USA3 se vuelve costo efectiva es de más de \$28,000 USD. Cabe recordar que la estrategia CDC-USA3 incluye una clasificación de los niveles de concentración de anticuerpos en los niveles alto ($S/CO > 8$) y bajo ($S/CO < 8$) y también implica usar las dos pruebas complementarias IMB y VHC RNA.

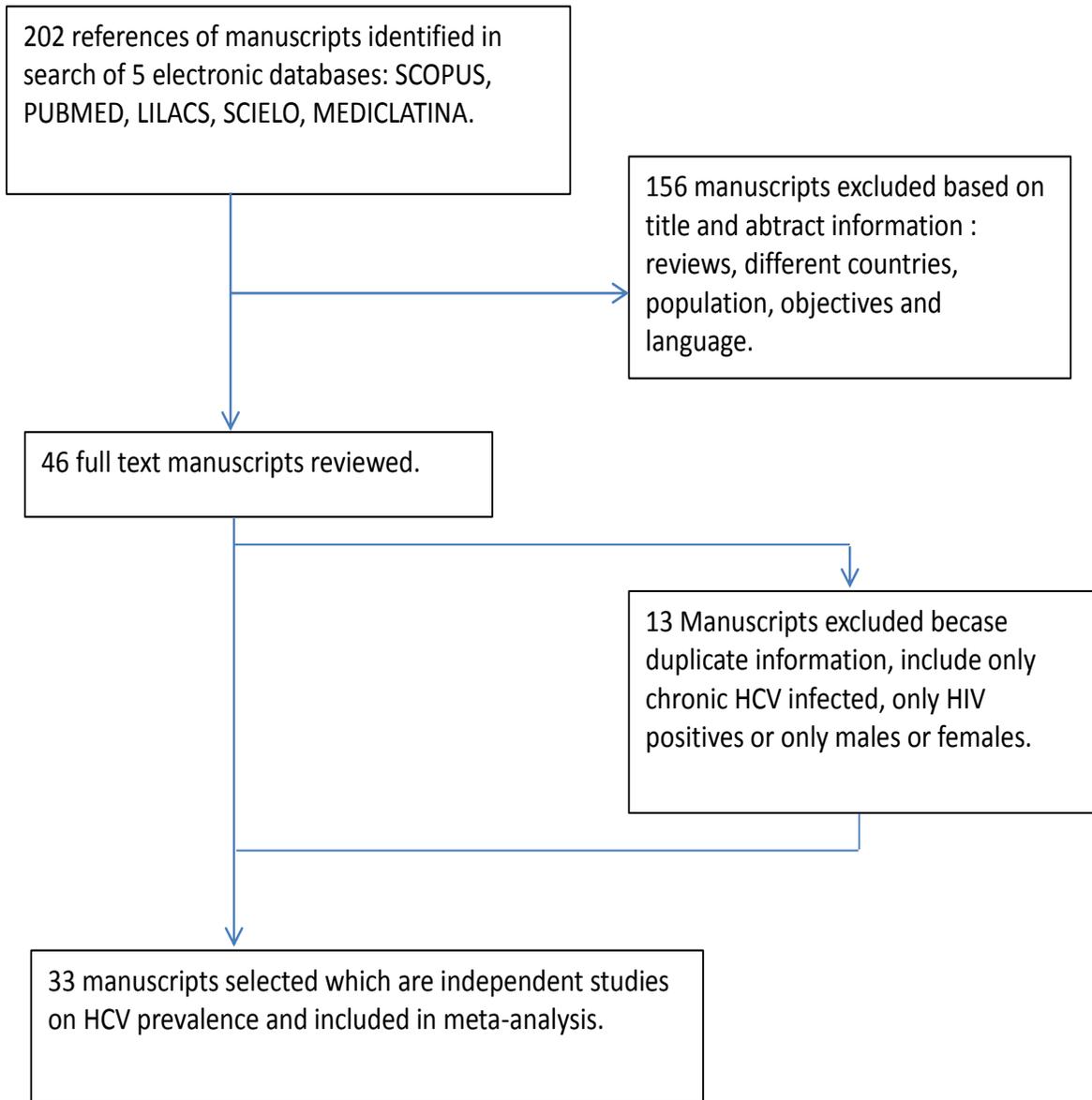
Tabla 6 Probabilidad de costo efectividad por nivel de disposición a pagar (DAP) para 2 pares de estrategias (CDC-USA1 vs. CDC-USA4 y CDC-USA3 vs. CDC-USA4) en población UDI.

Disposición a pagar	Probabilidad estrategia CDC-USA4	Probabilidad estrategia CDC-USA1	Disposición a pagar	Probabilidad estrategia CDC-USA4	Probabilidad estrategia CDC-USA3
0.0	1.000	0.000	0.000	1.000	0.000
1,500	1.000	0.000	2,500	1.000	0.000
3,000	1.000	0.000	5,000	0.917	0.083
4,500	1.000	0.000	7,500	0.706	0.294
6,000	0.933	0.067	10,000	0.536	0.464
7,500	0.785	0.215	12,500	0.430	0.570
9,000	0.636	0.364	15,000	0.378	0.622
10,500	0.509	0.491	17,500	0.327	0.673
12,000	0.400	0.600	20,000	0.290	0.710
13,500	0.319	0.681	22,500	0.245	0.755
15,000	0.254	0.746	25,000	0.225	0.775
16,500	0.214	0.786	27,500	0.204	0.796
18,000	0.180	0.820	30,000	0.192	0.808
19,500	0.147	0.853	32,500	0.182	0.818
21,000	0.129	0.871	35,000	0.176	0.824
22,500	0.109	0.891	37,500	0.166	0.834
24,000	0.102	0.898	40,000	0.159	0.841
25,500	0.084	0.916	42,500	0.150	0.850
27,000	0.075	0.925	45,000	0.148	0.852
28,500	0.065	0.935	47,500	0.145	0.855
30,000	0.058	0.942	50,000	0.14	0.860

Resultados. Revisión sistemática y meta –análisis de la prevalencia de hepatitis C en usuarios de drogas intravenosas en países de ingresos medios altos.

La búsqueda electrónica de documentos identificó un total de 202 manuscritos, de los cuales 156 fueron excluidos de acuerdo con los criterios definidos (Figura 7). El grado de concordancia entre los dos revisores (VGG, LSG) para esta ronda de selección de documentos se consideró adecuado pues el índice de Kappa fue 0.86. La segunda ronda de selección incluyó el universo de 46 publicaciones de las cuales se excluyeron 13 artículos porque repetían información del mismo estudio o la población de estudio no correspondía a los criterios de selección. Un total de 33 manuscritos que reportan la prevalencia de VHC en UDI fueron incluidos en el meta-análisis.

Figura 7 Estudios incluidos en revisión sistemática y meta –análisis.



La Tabla 7 presenta los datos principales de las 33 publicaciones que reportan la prevalencia de VHC en UDI en siete países de ingresos medios altos. La mayoría de los estudios son de China (n=16) (29-44), seguido de Brasil (n= 9) (45-53); después están Malasia (n= 2) (54, 55) y Montenegro (n=3) (56-58) y finalmente México, Mauritania, y Bulgaria con 1 estudio en cada país (59-61). Dos estudios sobre población no usuaria de drogas intravenosas (NUDI) fueron excluidos del meta-análisis (46, 47). Uno de los artículos seleccionados reportó los resultados de dos estudios (52), sin embargo se encontró que ese artículo repetía información del otro estudio (Ajude-Brazil 1 Project) realizado el mismo año que fue reportado por Zocratto y colaboradores (49). Por esto se consideraron 33 estudios para la predicción de prevalencia de VHC en el modelo de meta-análisis. La muestra total que se utilizó para estimar la prevalencia ponderada fue de 23,311 observaciones y la prevalencia de VHC reportada en los estudios osciló desde 0.058 hasta 0.973. Del total de observaciones, sólo un estudio reportó una prevalencia de VHC <0.1, 8 estudios reportaron prevalencias entre 0.1-0.4 y la mayoría de los estudios (n=24) reportaron una prevalencia > 0.4. La mayoría de las observaciones muestra una prevalencia elevada de VHC en UDI.

Tabla 7 Prevalencia de VHC en UDI y muestra reportada en estudios revisados.

Author, Year	Country	City or Region	Sample size	HCV prevalence
Xu CJ, 2015	China	Heben Province	852	0.371
Li L, 2014	China	Ruili City	370	0.415
Zhou YB, 2014	China	Yi prefecture	5,628	0.309
Zang L, 2013	China	Guangdong	2,296	0.787
Tao YL, 2013	China	Shanghai	432	0.606
Zhou YH, 2012	China	Zhaotong, Qujing, Kaiyuan, Baoshan, Yingjiang	2,080	0.777
Bao YP, 2012	China	Beijing	1,121	0.588
Zhou YH, 2011	China	China Yunnan	403	0.690
Tan Y, 2008	China	Ruili	117	0.960
Li J, 2006	China	Ruili	370	0.415
Ruan YH, 2004	China	Sichuan	379	0.710
Garten RJ, 2004	China	Pingxiang, Binyang	597	0.730
Baozhang T, 1997	China	Dehong and Lincang	88	0.511
Hser Y, 2011	China	Shanghai, Kunming	306	0.533
Bao YP, 2012a	China	Beijing	1,327	0.435
Wu J, 2010	China	Qing Yuan	740	0.716
Pacheco SD, 2014	Brazil	Breves	187	0.369
Silva MB, 2010	Brazil	Salvador	194	0.356
López CLR, 2009	Brazil	Goiania, Campo Grande	102	0.314
Oliveira MLA, 2009b	Brazil	Rio de Janeiro	606	0.169
Zocratto KB, 2006	Brazil	Sao Paulo, Sorocaba, Sao José do Rio Preto , Itajaí and Porto Alegre	272	0.529
de Carvalho HB, 1996	Brazil	Sao Paulo	220	0.750
Oliveira MLA, 2009a	Brazil	Rio de Janeiro	164	0.642
Caiaffa WT, 2006	Brazil	Salvador, São José do Rio Preto, Florianópolis and Itajaí , and Porto Alegre and Gravataí	857	0.640
Bastos FI, 2000	Brazil	Rio de Janeiro	225	0.147
Vicknasingam B 2009	Malaysia	Penang, Kuala Lumpur, Johor Bharu, Kota Bahru, Kuantan	526	0.650
Ng KP, 1995	Malaysia	Kuala Lumpur	90	0.300
Lausevic D 2015	Montenegro	Podgorica	402	0.531
Bacak V, 2013	Montenegro	Podgorica	320	0.530
Judd A, 2009	Montenegro	Belgrado y Podgorica	328	0.220
White EF, 2007	Mexico	Tijuana, Cd Juarez	428	0.960
Jonhston L, 2011	Mauritius	Port louis, Curepipe	511	0.973
Vassilev ZP 2006	Bulgaria	Sofia	773	0.739

Las principales características de los 33 estudios se reportan en la Tabla 8. La mayoría de los participantes fueron hombres, mismos que representan 89% del total de la muestra de 29 estudios que reportan la proporción de hombres participantes. La gran parte de los estudios fueron de diseño transversal, pero pocos reportaron el marco de muestreo que utilizaron. La diferencia de tiempo entre la fecha del trabajo de campo cuando se recolectó la muestra y la fecha de publicación fue \geq a 2 años en la mayoría de estudios (62%) del total de 29 estudios que reportaron estas dos fechas. Los estudios que muestran una diferencia de entre 1 a 2 años fue 38%. Por otro lado, en la mayoría de los estudios se reportó que el tipo de prueba realizada fue la ELISA seguido por los ensayos de quimioluminiscencia (Anti-VHC de tercera generación). En algunos casos se utilizaron inmunoensayo de enzimas. En 7 estudios los resultados de la prueba de Anti-VHC se confirmaron con la prueba de VHC RNA. Sólo en un estudio se confirmaron las primeras pruebas de Anti-VHC con una prueba de Immunoblot (47). Nueve estudios no reportaron el tiempo que los individuos tenían inyectándose.

Tabla 8 Principales características de los estudios sobre prevalencia de VHC en UDI en países seleccionados.

Author, year	Field Work dates/Site(s)	Design/SF	Type Test/RNA reflex	Age	Sex	TID
Xu CJ, 215	Dates of study were not reported/ Eleven villages of farmers were included in study.	Cross sectional prospective survey. Random selection of participants	Anti-HCV Elecsys anti-HCV II assay/RNA reflex was not conducted	86% >40 years old	70% males	26 years from first injection in HCV positives
Li I, 2014	May-June 2012. Drop-in center of a needle-syringe exchange program	Cross sectional survey. Biological and behavioral respondent-driven sampling.	ELISA / RNA reflex not conducted	50% >35 years old	93% males	51% > 5 years in Anti-HCV positives
Zhou YB, 2014	2004-2012 National Methadone Database.	All patients attending 11 methadone clinics were included	Information on TT and RNAC was not reported	Data not provided	Data not available	Data not available
Zhang L, 2013	All entrants from 4 MMT 2006-2011 fulfilling eligibility criteria.	Comprehensive, self-administered questionnaire/ All new entrants included.	ELISA positive results were confirmed by Western blot and a 2nd ELISA.	37% >40 years old	89% males	80% were IDU, 67% >10 year in IDU
Tao YL, 2013	2012 year. Xuhui District medical center	Cross sectional survey. Almost all 500 treated individuals in the district medical center participated.	Third generation Anti-HCV assay, RIBA was used to confirm positive Anti-HCV cases. RNA reflex was conducted	Range 23-63 years, mean age 44 ±9 years old	78% males	Range 2-40 years, 15 ±5 years in overall IDU.
Zhou YH, 2012	March 2009-october 2011. Communities, free HIV Voluntary Counseling and Testing (VCT), needle and syringe programs (NSP), or MMT	Cross sectional study. Interview to fulfill a structured questionnaire.	ELISA for anti-HCV / RNA reflex was not conducted	31.7 (31.4-32.0) years old	93% males	The mean duration of drug injection was 6.8 years. 88% > 5 years in HCV positives.

Author, year	Field Work dates/Site(s)	Design/SF	Type Test/RNA reflex	Age	Sex	TID
Bao YP, 2012a	Nov 2004- March 2008. Eight MMT clinics.	Census all drug users with treatment MMT clinics.	ELISA / RNA reflex was not conducted.	70% 18-30, 63% 30-40, 49% 40-54 years old	81% males	77% were IDU Time of use 1-2 years 0.07 3-5 years 0.08 5-9 years 0.35 10-19years 0.49 ≥20 years 0.01
Bao YP, 2012b	September 2009- December 2010. Compulsory and voluntary detoxification centers.	Multicenter cross-sectional survey study. No details of sampling frame were provided.	ELISA was used to test HCV antibodies/ RNA reflex was not conducted.	37% 18-29 36% 30-39 27% 40-65	66% males, 34% females	Users ATS (amphetamine type stimulant) (months) 15% 1-2 32% 3-12 51% 12-119 2% ≥ 120
Zhou YH, 2011	March-September 2009. Community and MMT.	Cross sectional survey with questionnaire. Details on sampling framework were not provided.	Anti-HCV test. RNA was not conducted.	China 32.3 (8.8 de), Burma 31.8 (9.8 de)	China 99% males, Burma 96.5% males.	Years of drug injection: China 6.2 (4.8 de), Burma 4.2 (4.6 de)
Hser 2011	2009-2010. MMT Clinics.	Cross sectional survey with recruitment by consecutive admissions to MMT program during 2009-2010	No information on type tests was reported/ RNA reflex was not conducted.	38.6 (7.9) 37.2 (8.3)	Shanghai HCV+ 21% females, Kunming HCV+ 23.5%	Years of use Shanghai HCV+ 12.2 (4.1 sd), Kunming HCV+ 12.8 (6.7 sd)
Wu J 2010	May-June 2008 and Oct-Dec 2008. Mandatory detoxification centers.	Cross sectional study with face to face interviews. Focus groups previous to data collection.	Antibody test not specific. RNA was not conducted.	Median age 31 (range 24-38)	91.8% males	62.5% IDU had injected ≥ 5 years.
Garten RJ, 2004	August-October 2006. Liuzhou Methadone Clinic.	Cross sectional study.	Anti-HCV was determined by ELISA/ RNA reflex was not conducted.	HCV positives %84 ≥41 years old.	HCV positives %67 males	19% Use injection >11 years.

Author, year	FW dates/Site(s)	Design/SF	Type Test/RNA reflex	Age	Sex	TID
Baozhang T, 1997	Dates of field work for blood sampling not reported. Information on recruitment sites was not reported.	Case control prospective study. Details on sampling framework were not reported.	Anti HCV method was ELISA/ RNA reflex was conducted.	IVDU Mean age 32 (range 17-61)	IVDU 94% males	Data not available.
Hser Y, 2011	8-29 November 2002. Xichang Center for STD and Leprosy Control.	Interview questionnaire, recruitment through community-based outreach method involved in distribution info materials.	Test HCV by ELISA. Information on RNA reflex was not reported.	HCV + 59.1% <29 60.2% ≥29 years old.	Kunming 77.9% Shanghai 74.8% males.	Data not available.
Bao YP, 2012a	1999 and 2000 follow and 2 follow up visits each six months. Guangxi Center for Disease Control and Prevention. Other sites were not mentioned.	Longitudinal prospective cohort study. Recruitment street outreach, targeted advertising and chain referral.	HCV ELISA test with multiple. An RNA test was not conducted.	≤25 327 (55%) >25 268 (45%) HCV+ ≤25 (68.8%) >25 (78%)	All sample Male 96%, female 4% HCV+ Male 73%, Females 76%	≤4 54.9% >4 45.1%, HCV+ ≤4 65.4% >4 82.6%.
Wu J, 2010	Dates of data collection not reported. Community of drug addicts.	Design of study was not reported. Participants were selected randomly but do not report which is the universe of selection.	Anti-HCV by ELISA/RNA reflex not conducted.	23±5 years (range 14–44 years)	160 males and 16 females	Data not available.

Author, year	FW dates/Site(s)	Design/SF	Type Test/RNA reflex	Age	Sex	TID
Pacheco SD, 2014	August to December 2012/ Illicit drug users in areas of intense drug consumption were sampled using the snowball technique.	Cross sectional non probabilistic convenience sample was conducted.	Enzyme immunoassay (EIA) was used for testing HCV antibodies. RNA confirmation was conducted.	Mean age 28.5 (sd 9.5) (range 18-51 years)	82.3% males	Use drugs \leq 3 years 32%
Silva MB, 2010	2000-2001. Data on collection sites was not reported.	Cross sectional individual questionnaires with blood samples by snowball sampling	Anti-HCV immunoassays (abbot). RNA reflex performed	Mean age (sd) 26.6 \pm 7.7	93.8% (182/194) males	Data not available.
López CLR 2009	August 2005- July 2006. Charitable, private and public drug treatment centers in municipalities.	Cross sectional study conducted in a convenience sample drawn from treatment centers. All subjects informed and invited to study.	Anti-HCV by ELISA was used for antibodies detection. Positive cases were confirmed with immunoblot test.	Data on age groups was not available for IDU only	Data not available for IDU	Data not available.
Oliveira MLA, 2009b	1999-2001. Data on specific data collection sites was not reported.	Cross sectional interview with structured questionnaire (WHO). Details on sampling frame were not provided only that "Drug scenes" were defined by a previous publication.	Immunoassay was used to detect VHC antibodies. RNA reflex was not conducted.	Mean age (sd) ST 27.4 (8.8) and LT 36.7 (8.3).	91.4% males	Age first injection ST 20.6 (6.3), LT 18.5 (4). Duration of injection ST 2.2 (1.9), LT 16.1 (7.7) years.
Zocratto KB, 2006	Blood samples were collected in 1998. IDUs were recruited from syringe-exchange program (SEP) 5 cities.	Study is part of a multi-center cross-sectional study. SS was estimated or the main project. SF was not described.	Details of the HCV antibodies testing method were not reported/ RNA reflex was not conducted.	Mean (sd) age 29 (8)	83% males	Time of use > 10 years 28%
de Carvalho HB, 1996	April 1991- December 1992. To avoid refusal of the invitation to participate in the study individuals were interviewed at their usual meeting places.	Survey with recruitment by snowballing. 4 sampling locations (out of 12) were centers of prostitution, from which \approx 30% individuals were sampled.	Anti-HCV by ELISA/RNA reflex not conducted.	Mean (sd) 28.3 (7.4) (Range 16-54).	58% males.	Period of drug injection 9.4 (7.5) (range 1-37) years.

Author, year	FW dates/Site(s)	Design/SF	Type Test/RNA reflex	Age	Sex	TID
Oliveira MLA, 2009a	First project data collection (1994-1997) in 5 Brazilian cities. 2 nd project dates are 1999-2001. IDU were recruited from the 'drug scene' (public places, nightclubs, bars) in Rio de Janeiro (details in previous published manuscripts).	Questionnaire o first survey (1994–1997) is WHO 'Multi-city Study on Drug Injecting and Risk of HIV Infection'. For second survey questionnaire was standardized by the WHO and comprised similar and supplementary questions to first study.	HCV antibodies were detected by a commercial immunoassay. Viral RNA test was conducted.	Age (years) first study 32.3 (7 .7) second study 32.2 (9 .8)	1994-1997 study 84.4% males	Duration of injecting drug use (years) first study 13.6 (8 .5) second study 9.6 (8 .7)
Caiaffa WT, 2006	1998. Data on sites where IDU were recruited was not provided. Information on recruitment places reported elsewhere.	Face-to-face interviews with trained staff, using a structured questionnaire. IDUs were recruited by "outreach workers" by adapting the "targeted sampling" technique.	ELISA diagnosis on filter paper. RNA reflex was not conducted.	29.2 (7.9) 28.5 (8.2)	83% males, 83% males	Duration injecting use (>median) 2.19 (1.36-3.52), 3.98 (2.96-5.37). Median duration of injecting use: 10 years and 8 years.
Bastos FI, 2000	Dates of study were not reported. Survey with drug users (DU) with a 10.7% of drug injection among DU in which they were contacted in advance to respond an interview. Two big treatments centers in Rio.	Survey but no more details on study design and sampling framework. Though detailed description on how persons were interviewed.	Anti-HCV was conducted with EIA/ RNA was conducted.	All sample age average (sd) 32.1 (9.5)	87% males	Life time use of drugs 10.7%. Last six months 1.3%
Vicknasingam B 2009	Jun 2006-Oct 2007. Street drug users IDU and non-IDU/Streets in locations with illicit drug users with help (information) from ONGs.	Cross sectional survey no specific information on sampling framework was reported.	Rapid test kit, technique of test was not reported/RNA reflex was not conducted	All sample Current age 37.0 years (sd 8.21)	Male 522 (94.6%)	All sample age when drug use began 24.3 years (SD 6.05)

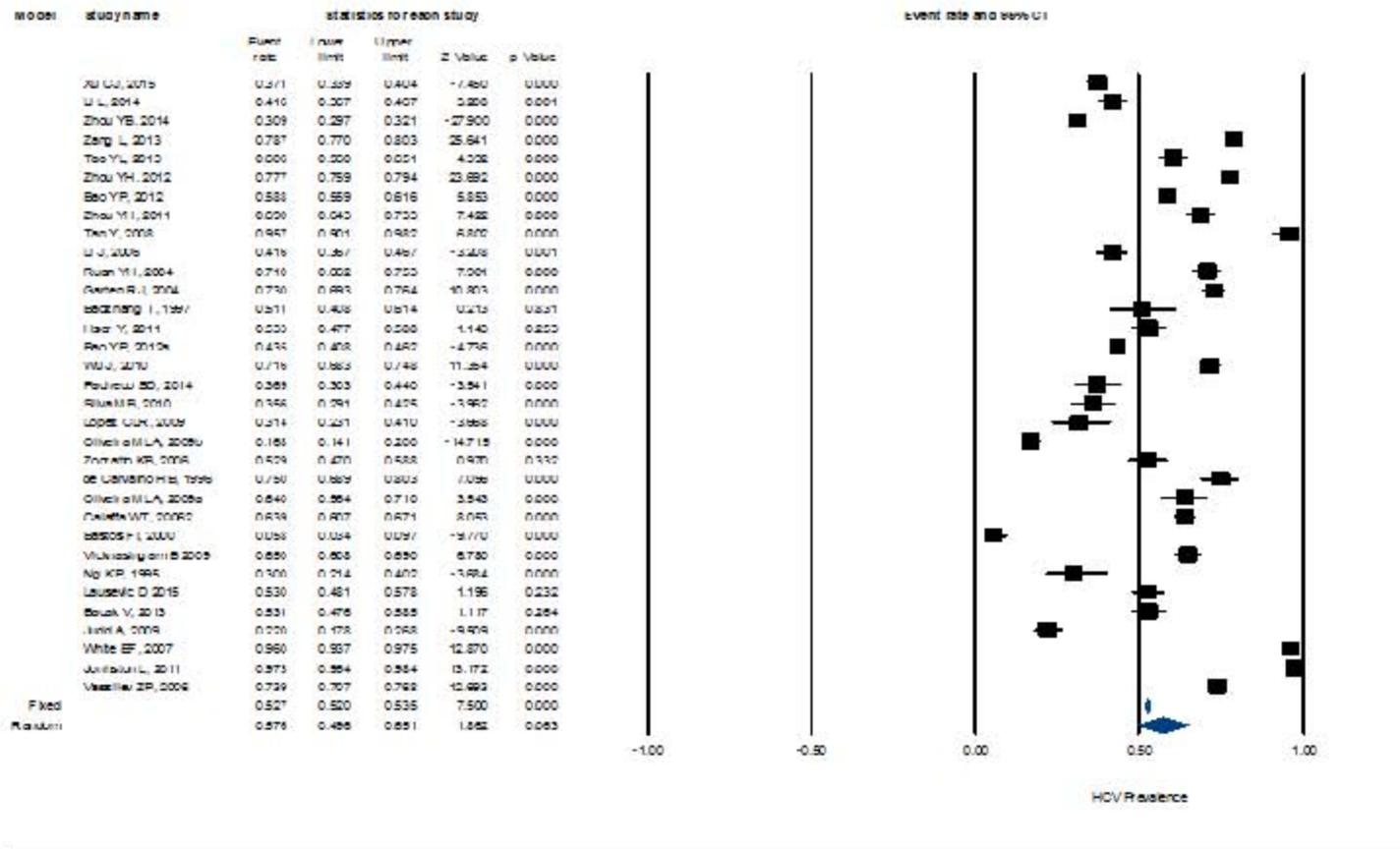
Author, year	FW dates/Site(s)	Design/SF	Type Test/RNA reflex	Age	Sex	TID
Ng KP, 1995	March –May 1992 Serum samples of IDU population were from blood bank of the KL University and Institute for medical research.	Data on the type of study and methods for recruitment and follow up was not reported.	Abbot HCV EIA 2 nd generation was used to detect HCV antibody. /RNA reflex was not conducted.	Data on age distribution was not reported.	Information not available.	Data not available.
Lausevic D 2015	Nov-Dec 2013/ Seeds were 4 males and 1 female; no places for recruitment of PWID were mentioned.	Cross-sectional survey among using respondent driven sampling (RDS)	Anti-HCV was done with ELISA/Nov-Dec 2013/RNA reflex was not conducted.	The median age of respondents was 32 (IQR 28–35) years.	Men were 90.1%.	Data not available.
Bacak V, 2013	April- July 2008/ Not clear where IDUs were recruited.	Cross sectional survey with respondent driven sampling.	Anti-HCV test used ELISA/ RNA reflex was not conducted.	Mean in years (sd) 28.6 (4.85).	Men are 89.6%	Age at first injection mean in years (sd) 22.6 8 4.6.
Judd A, 2009	September and October 2005. Interviews were conducted in locals at the center el of each one of the cities.	2 cross sectional anonymous surveys. Participants were recruited using respondent drive sampling (RDS).	Capillary blood onto absorbent paper by finger prick using disposable lancets was used for Anti-HCV cut off optical density /RNA reflex was not conducted.	27% were <25 years in Belgrade	22% were females in Belgrade and 7% in Podgorica	68% had ≤ 4 years of injecting carrier.
White EF 2007	February-April 2005/ In CJ Interviews were conducted at clinic of Programa Compañeros. In Tijuana, CIRAD, an NGO. A mobile clinic in additional facilitated interviews.	Cross sectional study of HIV HCV infections factors. Respondent driven sampling was used to recruit participants. Additional details on sampling were reported.	EIA was used and retesting with the same technique /RNA reflex was not conducted.	Age at first injection Median 30 (ICR 16-25)	92% of males	Years of injecting Median ICR (8-19)

Author, year	FW dates/Site(s)	Design/SF	Type Test/RNA reflex	Age	Sex	TID
Jonhston L, 2011	September 2009-December 2010/ Sampling used seeds identified through key contacts and selected to reflect diversity in residence, gender, levels of risk behavior, age and education.	Survey using respondent drive sampling (RDS) to recruit IDUs	Anti-HCV Abbot/RNA was not conducted.	<24 39 6.4% 25-34 179 35.5% 35-44 150 28.3% 45+ 143 29.9%	90.5% of males	Age at first injection drug use <14 17 3.3% (1.4, 5.5) 14-20 235 40.1% (34.3, 46.4) >20 259 56.6% (50.2, 62.5)
Vassilev ZP 2006	Blood samples were collected in 1998/ Needle exchange sites run by IHF, drug treatment at Nat center for addictions and Sofia Municipal center for addiction.	Cross sectional voluntary survey, respondent driven recruitment was used to in attempt to enroll add IDUS.	Details of the HCV antibodies testing method were not reported/ RNA reflex was not conducted.	Mean age (sd) 25.9 (5.7)	Males were 79.4%	Data not available.

Abbreviations: FW: field work, SF: sampling framework, Type Test/RNA reflex: Type of test, whether HCV RNA test was used to confirm infection, TID: Time injecting drugs, MMT: methadone maintenance treatment site.

Los resultados de la prevalencia de VHC con el modelo de efectos fijos fue de 0.527 (IC95% 0.52- 0.534) (Figura 8). La estimación de la prevalencia de VHC con el modelo de efectos aleatorios fue mayor y asimismo el intervalo de confianza que estima el modelo también fue mayor 0.576 (IC95% 0.496- 0.651). El intervalo del modelo de efectos aleatorios incluye los del modelo de efectivos fijos. Asimismo, se observa que 16 estudios estiman una proporción significativamente mayor al 0.5, 12 estudios una proporción significativamente menor al 0.5 y seis estudios reportan la prevalencia alrededor del 0.5.

Figura 8 Gráfica de Forest Plot para los resultados de los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios.



La Tabla 9 reporta las estimaciones de prevalencia y heterogeneidad de los modelos de efectos fijos y aleatorios. El valor de la prueba Z del modelo de efectos fijos fue 7.5 con una significancia de $p < 0.001$. Con este valor de la estadística Z se rechaza la hipótesis de que la prevalencia en cada estudio es común entre los mismos. Se puede concluir que las prevalencias son distintas a un valor común entre los estudios. El valor de Z correspondiente al modelo de efectos aleatorios fue 1.862 y la significancia fue $p = 0.063$. El resultado de esta prueba sugiere que las diferencias de la prevalencia de VHC entre los estudios considerados no son significativas (Tabla 9).

Tabla 9 Estimaciones de prevalencia y heterogeneidad de los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios.

Modelo	Número de estudios incluidos en el modelo	Estimaciones de prevalencia del modelo (IC95%)	Z-value (p-value)	Q-value (p-value)	I-squared	Tau squared (Standard error)
Modelo de efectos fijos	33	0.527 (0.520-0.534)	7.500 (0.000)	3,638 (0.000)	99.121 (0.000)	0.857 (0.357)
Modelo de efectos aleatorios	33	0.576 (0.496-0.651)	1.862 (0.063)			

Los resultados de heterogeneidad de la información sugieren también que la variabilidad de la prevalencia se debe no sólo a una parte aleatoria, sino de otras fuentes relacionadas con las diferencias de población y otros aspectos de los métodos utilizados en los estudios. En el caso del modelo de efectos fijos el valor estimado de Q fue 3,638 y su significancia fue 0.000 (Tabla 9). Estos resultados del modelo de efectos fijos sugieren que se debe rechazar la hipótesis de homogeneidad de los efectos de cada estudio. Entonces un modelo de efectos aleatorios es preferible para modelar el promedio ponderado de la prevalencia de VHC. Asimismo, el resultado del índice I^2 (99.09121) confirma un nivel alto de

heterogeneidad entre los estudios (Tabla 9). Las estimaciones de tau y tau al cuadrado muestran un valor cercano a 1, lo cual también sugiere una alta heterogeneidad.

CAPITULO 3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este capítulo se presentan tres secciones. La primera presenta los comentarios del estudio de costo efectividad en donadores de sangre. La segunda presenta los comentarios del estudio de costo efectividad en usuarios de drogas intravenosas y al final los comentarios del estudio de revisión sistemática. Este orden es distinto al de los resultados por una razón principal que consiste en que los comentarios de los dos estudios de costo efectividad están relacionados. El eje conductor de los comentarios de los dos estudios de costo efectividad es que las estrategias que son más eficientes (más costo efectivas) son distintas de acuerdo al tipo de población que corresponden. Asimismo, hay otros aspectos relacionados o conciernen a ambos estudios de costos efectividad. Entre estos aspectos está la factibilidad de las estrategias de acuerdo a la disponibilidad de las pruebas, los obstáculos para la implementación de las estrategias y las limitaciones de los estudios. Se consideró que los comentarios sobre el estudio de revisión sistemática y meta-análisis pueden presentarse al final sin pérdida de secuencia de la continuidad de las ideas que relacionan a los tres estudios.

Estudio de costo efectividad en donadores de sangre

Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico sugieren que la estrategia IMSS-Mexico1 representa una estrategia efectiva y de bajo costo para el diagnóstico de infecciones crónicas de VHC en donadores de sangre. En el análisis probabilístico por pares también se observó que la estrategia IMSS-Mexico3 es costo efectiva a valores mayores de \$7,800 USD, y la estrategia CDC-USA3 es costo efectiva para valores mayores a \$8,800 USD. En contextos de salud que disponen de recursos limitados para el diagnóstico de infección por VHC estos resultados sugieren que la mejor estrategia es la IMSS-Mexico1.

Las otras tres estrategias que se examinaron (CDC-USA1, CDC-USA2 and CDC-USA4) fueron menos costo efectivas, pero se pueden utilizar de una manera más rápida y sencilla porque no requieren una clasificación de anticuerpos en tres niveles de la prueba inicial de Anti-VHC. Estas estrategias también pueden ser más factibles cuando el tipo de inmunoensayo que se utiliza puede reportar únicamente un nivel del indicador de concentración de anticuerpos S/CO. Sin embargo su costo incremental de detectar un caso adicional verdadero positivo (VP) de infección persistente es significativamente alto.

En el contexto de donadores de sangre la estrategia CDC-USA4 no es la más costo efectiva aunque actualmente es el estándar para el diagnóstico de VHC en todas las poblaciones y está basada en las recomendaciones de la OMS (62) y las guías de diagnóstico y tratamiento del CDC (21). La estrategia CDC-USA4 tiene una RCEP de \$651 USD y una RCEI de \$11,027 USD y fue dominada por las estrategias IMSS-Mexico1 y IMSS-Mexico3. El costo anual para realizar el diagnóstico de 30,000 personas en el Banco de Sangre de Guadalajara, utilizando la estrategia CDC-USA4 sería de \$7.26 millones USD. Si se usara la estrategia IMSS-Mexico1 el costo disminuiría a \$3.9 millones USD. La pérdida de resultados en salud con la estrategia IMSS-Mexico1 es de 6 casos VP que no serían detectados.

La implementación de la estrategia IMSS-Mexico1 o de otra estrategia basada en tres niveles de clasificación de los resultados de concentración del anticuerpo a VHC dependerá de la disponibilidad de la prueba de Anti-VHC que pueda reportar los datos de los resultados de las pruebas suplementarias cuando se lleva a cabo el diagnóstico. Actualmente, las dos pruebas suplementarias están disponibles en los bancos de sangre del

Centros Médico Nacional (CMN) Siglo XXI en la Ciudad de México y el CMN de Occidente en Guadalajara, ambos del IMSS.

La prueba suplementaria de VHC RNA también se utiliza en otros hospitales del sector público que no son del IMSS. Asimismo, la prueba IMB está disponible en el sector privado. Sin embargo, la prueba IMB se usa con menos frecuencia porque es significativamente más cara. La práctica actual en los bancos de sangre del IMSS es utilizar una prueba de VHC RNA (una prueba de ácidos nucleicos abreviada como NAT por sus siglas en inglés) cuando una persona tiene una prueba Anti-VHC con resultado positivo. Si se compara los bancos de sangre del IMSS con otros hospitales o clínicas que tienen un nivel de recursos más limitado, como son hospitales de segundo nivel, clínicas de primer nivel y unidades de atención médica financiadas con el “Seguro Popular”, la disponibilidad de las pruebas IMB y VHC RNA es menor. Un paciente también puede recibir los dos grupos de pruebas complementarias al ser enviado a un hospital de especialidad a través de recursos del hospital o por donaciones de empresas farmacéuticas. En el caso de proveedores privados regularmente las pruebas son pagadas como pago de bolsillo.

Por otro lado, aunque las pruebas de IMB pueden estar disponibles en algunos de los lugares con recursos limitados que se mencionaron previamente, la probabilidad de pruebas con resultados erróneos puede ser mayor comparado con los bancos de sangre a nivel nacional. La prueba IMB requiere de un laboratorio y personal especializado para realizar e interpretar sus resultados, comparado con la prueba VHC RNA (NAT). En los bancos de sangre del IMSS los laboratorios son especializados y el personal está entrenado para realizar estas tareas de manera adecuada.

Es importante señalar que las combinaciones de pruebas y las probabilidades de las combinaciones de las tres pruebas utilizadas en nuestro estudio fueron obtenidas de una investigación realizada en el Banco de Sangre de Guadalajara (20). El presente estudio evaluó el uso de 7 estrategias de diagnóstico en una muestra de donadores de sangre sanos y se enfocó en personas que tienen una prueba de Anti-VHC positiva. El sistema inmune de los individuos sanos responde por medio de la generación de anticuerpos a VHC durante el periodo de ventana y con la replicación viral cuando la infección se expresa. En el caso de las personas con una enfermedad crónica como el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) u otra enfermedad crónica, su sistema inmune no genera suficiente cantidad de anticuerpos, y por esto el resultado de la prueba inicial de Anti-VHC puede resultar negativa. Sin embargo, la infección puede estar presente con replicación viral y por lo tanto la probabilidad de que la prueba VHC RNA sea positiva es alta. En esos casos el nivel de anticuerpos de la prueba anti-VHC no es útil para el diagnóstico. Por lo tanto, los resultados de nuestro estudio no se pueden extrapolar de manera directa a este tipo de poblaciones (14).

El principal obstáculo para la implementación de las estrategias IMSS-Mexico1 e IMSS-Mexico3 es que la prueba IMB no se utiliza de manera rutinaria para identificar casos VPs. La política de diagnóstico de VHC establecida en la norma oficial correspondiente contiene una contradicción importante debido a que por un lado considera que la prueba IMB es la principal que se debe usar para el diagnóstico de VHC, pero esta prueba no se utiliza de manera regular y no está disponible en los bancos de sangre y en otros establecimientos que realizan el diagnóstico de VHC (63). Por otro lado, la principal razón para eliminar la prueba de IMB es que no es útil cuando se requiere un diagnóstico de respuesta inmediata.

La rutina que se lleva a cabo en los laboratorios clínicos y bancos de sangre es reportar el anticuerpo positivo de la prueba Anti-VHC y confirmar los resultados con una prueba subsecuente de VHC RNA. El reporte de los resultados de la prueba anti-VHC como reactivo o no reactivo, como lo recomienda el CDC, sin incluir el resultado del indicador S/CO puede llevar a una falta de interpretación de los resultados de anticuerpos de la prueba. Esto parece que es un aspecto importante que resta utilidad al uso y la interpretación de los resultados de la prueba, que incluso puede llevar a una interpretación errónea de sus resultados. Esta situación también puede resultar en el uso ineficiente de los recursos y del uso inadecuado de la información. Si la información no está disponible se puede solicitar a los proveedores de los equipos para tener un resultado con información completa en los sistemas de reporte de los equipos.

Eficiencia de las estrategias de diagnóstico en UDI

En el caso de la población de UDI, las estrategias más costo efectivas son CDC-USA4 y CDC-USA1 de las 7 estrategias que fueron evaluadas. La estrategia CDC-USA4 se deriva de la recomendación del CDC que a todos los casos con un resultado positivo de la prueba inicial Anti-VHC ($S/CO \geq 1$) se les realice una prueba complementaria (VHC-RNA) (Tabla 1). Por su parte la estrategia CDC-USA1 sugiere que a todos los casos positivos con la prueba Anti-VHC se les realice la prueba VHC-RNA, y si la prueba es negativa los resultados se confirmen con la prueba IMB. La estrategia CDC-USA1 es la segunda más costo efectiva y es costo efectiva a valores mayores de \$18,000. Las otras 5 estrategias evaluadas fueron dominadas de manera absoluta o extensiva. La estrategia CDC-USA4 tiene el menor costo por caso identificado promedio seguida por la estrategia CDC-USA2. Sin embargo la estrategia CDC-USA4 es la que se muestra costo efectiva por medio de los

resultados de costo efectividad promedio, incremental y en el análisis de sensibilidad probabilístico.

Los resultados del modelo para detectar VHC en los UDI sugieren que las estrategias basadas en 2 y 3 niveles de clasificación de los resultados de concentración de anticuerpos (de acuerdo con el indicador S/CO) no son costo efectivas tanto en las estimaciones caso base como en los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico. Las razones de costo efectividad promedio de las estrategias IMSS-Mexico1, IMSS-Mexico2 e IMSS-Mexico3 son mayores (desde \$636 a \$735 USD) comparadas con el resto de estrategias. Los resultados de este análisis permiten mostrar que en el caso de una población con una prevalencia de VHC más alta, la estrategia CDC-USA4 es la más costo efectiva seguida, por la estrategia CDC-USA1.

Una explicación de los resultados es que los casos VP en la población de UDI están distribuida en niveles de concentración de anticuerpos menores a 20 puntos ($S/CO \leq 20$). Por lo tanto, utilizar el criterio del índice S/CO para realizar pruebas diagnósticas confirmatorias no es relevante en esta población. Es por esto que la estrategia IMSS-Mexico1, que es altamente costo efectiva en el caso de la población de donadores de sangre ya no lo es en la población de UDI. El uso más eficiente de los recursos a través de una estrategia que discrimina casos VP con un alto nivel de concentración de la prueba inicial de anticuerpos (Anti-VHC) no es válida en una población de alto riesgo de infección como es el caso de los UDI. La recomendación en el caso de los UDI es usar la estrategia CDC-USA4 dado que es la más eficiente de todas las estrategias evaluadas. Claramente debido a que la población de UDI no es tan grande como la población de donadores de sangre, el costo de operación es menor.

Limitaciones de los estudios

Los estudios de costo efectividad tienen limitaciones. La primera se refiere a la falta de información para estimar la probabilidad de diferentes inmunoensayos que pudieran ser utilizados en combinación con las pruebas suplementarias que están disponibles en México. La prueba de inmunoensayo utilizada en la estimación de las estrategias IMSS-Mexico1 y IMSS-Mexico2 es la prueba ChLIA VITROS. Sin embargo, otros tipos de inmunoensayos de diferentes proveedores deberían ser utilizados en futuros análisis económicos. Una segunda limitación es que los datos clínicos que se usaron en nuestro modelo fueron recolectados en 2006 y la tecnología y el uso de las tres pruebas ha cambiado desde entonces. Esto requiere que el estudio se replique incorporando las nuevas tecnologías, usos y precios. Sin embargo, se considera que los resultados de una nueva estimación de probabilidades no serían significativamente distintos del presente estudio dado que el banco de sangre de Guadalajara utilizó pruebas IMB y VHC RNA que son de una alta sensibilidad.

En el caso de las predicciones de población de UDI, una limitación adicional es que las combinaciones de pruebas y las probabilidades no fueron obtenidas de un estudio de campo como sí lo fueron las del modelo para donadores de sangre. Como se presentó en la parte de metodología para estimar los parámetros para la población UDI las probabilidades (página 27) éstas se obtuvieron a partir de una tabla modificada de las combinaciones de resultados de las 3 pruebas en la cual se considera que los resultados se distribuyen de acuerdo a un conjunto de supuestos que se esperan en una población de alto riesgo como la de UDI.

Otra limitación es la falta de estudios de campo que permitan verificar las probabilidades y costos con las nuevas tecnologías como la NAT. No obstante, se considera que nuestras

resultados fueron robustos pues ante los diferentes valores de los parámetros utilizados en el modelo se tuvo una variación muy limitada en las estimaciones del indicador de BMN que sintetiza la razón de costo efectividad.

Una limitación adicional es la necesidad de validar nuestros resultados y predicciones por medio de la comparación con los correspondientes a otros estudios. Nuestro modelo fue validado por medio de la revisión de expertos clínicos y la discusión con miembros de nuestro equipo de investigación. Otra forma de validar nuestros resultados fue a través de los análisis de sensibilidad en las dos poblaciones tanto donadores de sangre como UDI, mismos que fueron consistentes. A pesar de estas limitaciones, se considera que el presente estudio provee evidencia importante sobre la costo efectividad de diferentes estrategias para confirmar infecciones crónicas o persistentes de VHC en donadores de sangre y los UDI.

Otro aspecto relevante que debe considerarse como parte de la discusión es que este modelo tiene un horizonte de tiempo corto (1año) y considera solo el costo por caso de VP. Una de las razones por las que no se estiman resultados en salud a largo plazo como AVISAS es que no se tiene una descripción de todo el tiempo de la cohorte (s) y los efectos del diagnóstico en el tiempo. El protocolo inicial consideró el resultado final de AVISAS sin embargo a medida que se avanzó en el proyecto se determinó modificar y dejar solo la estimación del número de casos VP como el principal resultado de salud. La situación de no estimar AVISAS en el presente estudio no es una limitación del estudio. El desarrollo de resultados en salud son posibles si así se desea. Para realizar esto el modelo tiene que incorporar de acuerdo con una estructura adecuada del modelo y de su operación en el tiempo. Esta es una propuesta de trabajo futuro para incorporar los efectos del diagnóstico y tratamientos para la infección por VHC crónica.

Revisión sistemática y meta-análisis de la prevalencia de VHC en UDI en países de ingresos medios altos.

La revisión de documentos publicados permitió identificar 33 estudios que reportan la prevalencia de casos positivos a la prueba de anticuerpos a VHC en países de ingresos medios altos. Asimismo, la extracción de información de la prevalencia fue utilizada en un modelo de meta-análisis y se estimó que la prevalencia promedio ponderada con el modelo de efectos aleatorios fue de 0.576 (IC 0.496 a 0.651). La información reportada por el meta-análisis considera algunos estudios con una prevalencia baja que hacen que el promedio ponderado por el modelo de efectos fijos sea menor. El hallazgo de la prueba de Z del modelo de efectos aleatorios (1.862, $p=0.063$) sugiere que las diferencias de prevalencia entre los estudios considerados son no significativas. Los parámetros de heterogeneidad sugieren con base en la prueba Q que un modelo de efectos aleatorios es preferible para modelar el promedio ponderado de la prevalencia de VHC. Y el resultado del índice I^2 (99.121) sugieren heterogeneidad alta entre los estudios. Asimismo, las estimaciones de tau y tau al cuadrado (valor cercano a 1) sugieren a su vez una alta heterogeneidad. La heterogeneidad de la prevalencia encontrada en los estudios puede tener como causa factores como edad, lugar donde se reclutó a los participantes, métodos de reclutamiento de participantes, tipo de muestreo utilizado, etc.

Los estudios que fueron incluidos en la presente investigación provienen de un grupo de países más restringido comparado con aquellos que fueron incluidos en otras revisiones sistemáticas sobre la prevalencia de VHC en UDI. En su revisión de la literatura, Aceijas y Rhodes estimaron la prevalencia de VHC en UDI por zona del mundo, y encontraron una mayor variabilidad (64). Los autores reportaron altas variaciones en la prevalencia (con base en el promedio crudo de las estimaciones de cada estudio en países de la zona) de anti-

VHC en UDI para distintas zonas del mundo: América Latina 0.08-0.9., Asia Central 0.1-1.0, sur y sureste de Asia 0.34-0.9, este de Asia y pacífico 0.05-0.6. Las estimaciones por países en datos crudos para casos como México se basan en un sólo estudio sobre pacientes con VIH y que a su vez son usuarios de UDI (65). En nuestro estudio consideramos que incluir un estudio como que incluye casos de UDI que a su vez son seropositivos a VIH puede generar un sesgo en la estimación para el grupo de cada país. En el caso de Brasil los autores reportan una estimación de entre 0.5-0.9 que es un intervalo de variación muy grande. Las estimaciones de rangos basadas en estimaciones crudas por país son muy amplias y no permiten realizar una comparación con nuestra estimación del intervalo de confianza del modelo de efectos aleatorios (IC 95% 0.472- 0.626).

En otra revisión sistemática que incluyó 77 países de diversas zonas del mundo los autores reportaron la prevalencia global en población UDI con un rango de 0.098-0.97, con base en el punto medio reportado por los estudios (66). Asimismo, los autores encontraron que 26 de los 77 países tienen una prevalencia en el rango 0.6-0.8 mientras que 12 países tienen una prevalencia mayor al 0.8. Los resultados que obtuvimos en nuestra investigación fueron menores al valor menor (0.6) del rango con prevalencia intermedia y el intervalo de confianza de los resultados de nuestro modelo de efectos aleatorios incluye este valor. Sin embargo, las estimaciones reportadas por esta revisión sistemática no corresponden a una estimación promedio con base en un modelo de síntesis de meta-análisis.

Un tercer estudio consistió en una revisión sistemática en China en la cual sólo dos de los estudios incluidos fueron escritos en inglés. Aunque este estudio incluye estimaciones de meta-análisis, no reporta la síntesis de prevalencia con base en un modelo de efectos aleatorios, pero sí incluye estimaciones de promedio simple de los 65 estudios

correspondientes (67). Los autores estimaron la prevalencia de VHC en UDI en 17 regiones, y la prevalencia promedio de todos los estudios fue de 0.614 y la de regiones fue de 0.577. Comparado con nuestra estimación del modelo de efectos aleatorios los resultados de ambas revisiones parecen similares estadísticamente pues la prevalencia de 0.614 se encuentra considerada en el intervalo de confianza de nuestro modelo de efectos fijos. La distribución de los estudios en los grupos de prevalencia <0.1 , $0.1-0.4$, vs >0.4 también fue similar entre ambos estudios. La proporción de estudios en nuestra revisión de estudios con prevalencia mayor a 0.4 fue 74% mientras que el estudio en China fue 80%. Asimismo la proporción de estudios con una prevalencia entre 0.1-0.4 fue 24% en nuestro estudio y 20% en la investigación de los estudios en China.

La selección de los estudios con base en el ingreso de cada país puede ser un factor que determine el tipo de consumo y practica de inyección. Sin embargo, otros factores también pueden ser la causa por la cual se modifique la prevalencia de VHC como son: (1) edad y sexo de los participantes, disponibilidad de drogas, etc.; (2) calidad de la recolección de datos y su reporte en cada estudio; (3) tipo de tratamiento de UDI; y (4) las políticas de control de las drogas inyectables y del tratamiento a las personas que se inyectan.

Una limitación importante del estudio es que la información disponible estaba incompleta y no se pudo realizar un análisis por grupos de edad. Los datos sobre edad sólo reportan el porcentaje de personas mayores o menores a un corte de edad específico. Por otro lado, el tiempo siendo UDI también se reporta para distintos periodos y en distintos porcentajes de los UDI. En el presente estudio no se realizó una calificación para cada estudio de la calidad de los estudios incluidos en la revisión como lo han hecho en un estudio previo que permite determinar el grado de heterogeneidad en la información reportada (68).

Un aspecto relevante para predecir la prevalencia de infección persistente por VHC con base en los anticuerpos es que a medida que aumenta el riesgo de la población (como en el caso de UDI), la correlación entre el número de casos de infección persistente por VHC con el número de casos positivos a la prueba Anti-VHC aumenta. Por otro lado, la diferencia entre el porcentaje de casos positivos para la prueba inicial de anticuerpos Anti-VHC y los casos verdaderos positivos confirmados con las pruebas de RNA viral (VHC RNA) es menor en el caso de poblaciones de mayor riesgo. Esto hace que en la población de UDI, el diagnóstico con una prueba de anticuerpos sea útil en el tratamiento y prevención de infecciones. Por ello se considera que la estimación de prevalencia reportada en este estudio es más precisa para identificar a las personas en riesgo en países de ingresos similares a México y para determinar las consecuencias en las tareas de diagnóstico y tratamiento de los UDI.

Una limitación del presente estudio consiste en la falta de un modelo de regresión para explorar la heterogeneidad de los estudios. Es necesario evaluar la posibilidad y los recursos disponibles y tiempo para contactar a los autores para solicitar una copia de las bases de datos originales para ajustar con los datos originales sobre variables como sexo, edad, factores de exposición, otras variables socioeconómicas de los UDI y el tiempo de utilización de las drogas inyectadas.

Conclusiones

El objetivo principal de este estudio fue realizar una evaluación económica de diferentes estrategias de diagnóstico del VHC en México en dos poblaciones: donadores de sangre y los usuarios de drogas intravenosas (UDI). Los resultados sugieren que las estrategias más costo efectivas en términos de costo por caso VP identificado fueron distintas para estas dos

poblaciones. La estrategia que clasifica los resultados en 3 niveles y no utiliza pruebas confirmatorias si el nivel de anticuerpos es muy bajo (IMSS-Mexico1) es costo efectiva para los donadores de sangre. Sin embargo, la estrategia de realizar una prueba confirmatoria a todos los casos positivos con la prueba inicial Anti-VHC (CDC-USA4) es la más costo efectiva en el caso de la población UDI. Este resultado de costo efectividad tiene implicaciones importantes en términos de interpretación de los resultados de las pruebas y de utilización de recursos en el diagnóstico de los pacientes.

La búsqueda de procedimientos costo-efectivos para identificar las infecciones crónicas en pacientes con un resultado positivo de la prueba Anti-VHC es muy importante. Con las estrategias de tamizaje que actualmente se utilizan en México, la mayoría de las personas con infección de VHC terminarán sin un diagnóstico definitivo hasta que lleguen a etapas avanzadas de enfermedad hepática severa o muerte por enfermedad de hígado. Las estimaciones de costo efectividad de las 7 estrategias de diagnóstico realizadas para las poblaciones de donadores de sangre y UDI muestran que las estrategias más costo efectivas son distintas en las dos poblaciones. En el primer caso las estrategias IMSS-Mexico1 y IMSS-Mexico3 fueron las estrategias dominantes, mientras que en el caso de población UDI las estrategias CDC-USA4 CDC-USA1 fueron las estrategias dominantes.

El tipo de población que está siendo tamizada es un aspecto importante para determinar cuál estrategia de diagnóstico es la más costo efectiva. Los bancos de sangre van a recibir principalmente población donadora de sangre y en esa población la estrategia IMSS-Mexico1 es la más costo-efectiva. En el caso de la población de UDI la opción más conveniente es la CDC-USA4 porque es una estrategia más costo efectivo y más sencillo de implementar. La estrategia IMSS-Mexico1 no se recomienda en la población UDI. Un

aspecto importante en el caso de UDI es disponer del lugar (centro de diagnóstico) que permita hacer una prueba confirmatoria RNA-VHC a una persona identificada como de alto riesgo. Adicionalmente, en la práctica actual se puede utilizar una prueba de RNA-VHC (una prueba de ácidos nucleicos abreviada como NAT por sus siglas en inglés) que tiene un costo menor que la prueba de PCR. En este estudio no se realizó la estimación de costo efectividad cuando se utiliza la prueba VHC RNA con NAT, pero al ser una tecnología de menor costo el resultado esperado es que las razones de costo efectividad y los costos serán menores.

En el contexto de la población UDI, la prueba IMB que se requiere en la estrategia IMSS-Mexico1 no es necesaria para la estrategia CDC-USA4. La recomendación de utilizar la estrategia CDC-USA4 ya no está en contradicción con la regulación de la norma oficial de utilizar la prueba IMB para el diagnóstico. Sin embargo la recomendación que se hace con base en este estudio para el caso de los donadores de sangre si considera usar la prueba (IMB) para el diagnóstico de VHC (63). La forma como se realiza el diagnóstico de VHC en los donadores de sangre sigue en contradicción con la norma oficial.

Un aspecto importante más allá del indicador de costo efectividad es que el costo por persona diagnosticada es mayor en el contexto de UDI para la estrategia CDC-USA4 (costo por persona diagnosticada de \$242 USD) comparado con ese costo en el contexto de donadores de sangre para la estrategia IMSS-Mexico1 (costo por persona diagnosticada de \$130 USD). Sin embargo, en el contexto de UDI el número de personas que podrían ser diagnosticadas con infección de VHC es significativamente menor al número de donadores de sangre que serían diagnosticados. Esto nos lleva a concluir que elegir una estrategia de

diagnóstico costo-efectiva tiene un mayor impacto en el uso de recursos si se realiza en una población objetivo mayor como es el caso de los donadores de sangre.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529-38.
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(9):558-67.
3. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(Rr-3):1-13, 5; quiz CE1-4.
4. Xia G-L, Liu C-B, Cao H-L, Bi S-L, Zhan M-Y, Su C-A, et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in the general Chinese population. Results from a nationwide cross-sectional seroepidemiologic study of hepatitis A, B, C, D, and E virus infections in China, 1992. *International Hepatology Communications.* 1996;5(1):62-73.
5. Chowdhury A, Santra A, Chaudhuri S, Dhali GK, Chaudhuri S, Maity SG, et al. Hepatitis C virus infection in the general population: A community-based study in West Bengal, India. *Hepatology.* 2003;37(4):802-9.
6. Khattak MF, Salamat N, Bhatti FA, Qureshi TZ. Seroprevalence of hepatitis B, C and HIV in blood donors in northern Pakistan. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2002;52(9):398-402.
7. Mujeeb SA, Shahab S, Hyder AA. Geographical display of health information: study of hepatitis C infection in Karachi, Pakistan. *Public health.* 2000;114(5):413-5.
8. Chiquete E, Panduro A. Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: A systematic review. *Intervirology.* 2007;50(1):1-8.
9. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Kershenobich D, Sepúlveda J. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud publica de Mexico.* 2007;49(Suppl 3):8.
10. Gutiérrez JP R-DJ, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.
11. Santos-Lopez G, Sosa-Jurado F, Vallejo-Ruiz V, Melendez-Mena D, Reyes-Leyva J. Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: a systematic review. *The Journal of infection.* 2008;56(4):281-90.
12. Fundación Mexicana para la salud hepática. [Hepatitis C as a public health problem in Mexico]. *Salud publica de Mexico.* 2011;53 Suppl 1:S61-7.
13. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Principales causas de mortalidad por sexo en México. Ciudad de Mexico, Mexico.: INEGI, SSA.; 2009.
14. Contreras AM, Ochoa-Jimenez RJ, Kershenobich D, Granados-Garcia V, Conde-Gonzalez CJ, Celis A, et al. [Guideline for interpretation and report of the antibody to hepatitis C virus. Grupo de Desarrollo de la Guía]. *Rev Invest Clin.* 2012;64(6 Pt 2):641-78.
15. Loubiere S, Rotily M, Moatti JP. Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19(4):632-45.
16. Stein K, Dalziel K, Walker A, Jenkins B, Round A, Royle P. Screening for Hepatitis C in injecting drug users: a cost utility analysis. *J Public Health (Oxf).* 2004;26(1):61-71.
17. Chapko MK, Dufour DR, Hatia RI, Drobeniuc J, Ward JW, Teo CG. Cost-effectiveness of strategies for testing current hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2015;62(5):1396-404.

18. Barreto AM, Takei K, E CS, Bellesa MA, Salles NA, Barreto CC, et al. Cost-effective analysis of different algorithms for the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(2):126-34.
19. Deuffic-Burban S, Abiteboul D, Lot F, Branger M, Bouvet E, Yazdanpanah Y. Costs and cost-effectiveness of different follow-up schedules for detection of occupational hepatitis C virus infection. *Gut.* 2009;58(1):105-10.
20. Contreras AM, Tornero-Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernandez A, Rivera PK, et al. Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion.* 2008;48(12):2540-8.
21. CDC. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(18):362-5.
22. Fenwick E, O'Brien BJ, Briggs A. Cost-effectiveness acceptability curves—facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ.* 2004;13(5):405-15.
23. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet (London, England).* 2006;367(9524):1747-57.
24. Gomez Dantes H, Castro MV, Franco-Marina F, Bedregal P, Rodriguez Garcia J, Espinoza A, et al. [Burden of disease in Latin America]. *Salud publica de Mexico.* 2011;53 Suppl 2:s72-7.
25. BANXICO. Exchange rates. National Bank of Mexico; 2014.
26. INEGI. Monthly Price Indexes Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática.; 2014.
27. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics.* Third Edition. 1990. ed. Belmont CA: Duxbury Press, Inc.; 1990.
28. World Bank. How does the World Bank classify countries? : World Bank; 2015 [cited 2015 12 may 2015]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/378834-how-does-the-world-bank-classify-countries>.
29. Xu CJ, Zhang CP, Luo BF, Liu LJ, Wang YZ, Wang XH, et al. Prevalence and characterization of hepatitis B and C virus infections in a needle-sharing population in Northern China. *BMC public health.* 2015;15:460.
30. Li L, Assanangkornchai S, Duo L, McNeil E, Li J. Risk behaviors, prevalence of HIV and hepatitis C virus infection and population size of current injection drug users in a China-Myanmar border city: results from a Respondent-Driven Sampling Survey in 2012. *PloS one.* 2014;9(9):e106899.
31. Zhou YB, Liang S, Wang QX, Gong YH, Nie SJ, Nan L, et al. The geographic distribution patterns of HIV-, HCV- and co-infections among drug users in a national methadone maintenance treatment program in Southwest China. *BMC infectious diseases.* 2014;14:134.
32. Zhang L, Zhang D, Chen W, Zou X, Ling L. High prevalence of HIV, HCV and tuberculosis and associated risk behaviours among new entrants of methadone maintenance treatment clinics in Guangdong Province, China. *PloS one.* 2013;8(10):e76931.
33. Tao YL, Tang YF, Qiu JP, Cai XF, Shen XT, Wang YX, et al. Prevalence of hepatitis C infection among intravenous drug users in Shanghai. *World journal of gastroenterology.* 2013;19(32):5320-5.
34. Zhou YH, Yao ZH, Liu FL, Li H, Jiang L, Zhu JW, et al. High prevalence of HIV, HCV, HBV and co-infection and associated risk factors among injecting drug users in Yunnan province, China. *PloS one.* 2012;7(8):e42937.

35. Bao YP, Du C, Lu HY, Lian Z, Qiu Y, Mu Y, et al. The investigation of HIV and HCV infection and risk factors among opiate drug users in Beijing, China. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2012a;38(2):140-5.
36. Bao YP, Liu ZM, Lian Z, Li JH, Zhang RM, Zhang CB, et al. Prevalence and correlates of HIV and HCV infection among amphetamine-type stimulant users in 6 provinces in China. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2012b;60(4):438-46.
37. Hser Y, Du J, Li J, Zhao M, Chang YJ, Peng CY, et al. Hepatitis C among methadone maintenance treatment patients in Shanghai and Kunming, China. *Journal of Public Health*. 2012;34(1):24-31.
38. Zhou YH, Liu FL, Yao ZH, Duo L, Li H, Sun Y, et al. Comparison of HIV-, HBV-, HCV- and co-infection prevalence between Chinese and Burmese intravenous drug users of the China-Myanmar border region. *PloS one*. 2011;6(1):e16349.
39. Wu J, Huang J, Xu D, Lu C, Deng X, Zhou X. Infection status and risk factors of HIV, HBV, HCV, and syphilis among drug users in Guangdong, China - A cross-sectional study. *BMC public health*. 2010;10.
40. Tan Y, Wei QH, Chen LJ, Chan PC, Lai WS, He ML, et al. Molecular epidemiology of HCV mono-infection and HIV/HCV co-infection in injection drug users in Liuzhou, Southern China. *PloS one*. 2008;3(10):e3608.
41. Li J, Wang J, Tian K, Wang Y, Zhang L, Huang H. Epidemiology of hepatitis B, C, D and G viruses and cytokine levels among intravenous drug users. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban*. 2006;26(2):221-4.
42. Ruan YH, Hong KX, Liu SZ, He YX, Zhou F, Qin GM, et al. Community-based survey of HCV and HIV co-infection in injection drug abusers in Sichuan Province of China. *World journal of gastroenterology*. 2004;10(11):1589-93.
43. Garten RJ, Lai S, Zhang J, Liu W, Chen J, Vlahov D, et al. Rapid transmission of hepatitis C virus among young injecting heroin users in Southern China. *International Journal of Epidemiology*. 2004;33(1):182-8.
44. Baozhang T, Kaining Z, Jinxing K, Ruchang X, Ming L, Caixia Z, et al. Infection with human immunodeficiency virus and hepatitis viruses in Chinese drug addicts. *Epidemiology and Infection*. 1997;119(3):343-7.
45. Pacheco SD, Silva-Oliveira GC, Maradei-Pereira LM, Crescente JA, Lemos JA, Oliveira-Filho AB. Prevalence of HCV infection and associated factors among illicit drug users in Breves, State of Para, northern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2014;47(3):367-70.
46. Silva MBS, Andrade TM, Silva LK, Rodart IF, Lopes GB, Carmo TMA, et al. Prevalence and genotypes of hepatitis C virus among injecting drug users from Salvador-BA, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2010;105(3):299-303.
47. Lopes CL, Teles SA, Espirito-Santo MP, Lampe E, Rodrigues FP, Motta-Castro AR, et al. Prevalence, risk factors and genotypes of hepatitis C virus infection among drug users, Central-Western Brazil. *Revista de saude publica*. 2009;43 Suppl 1:43-50.
48. Oliveira MdLA, Bastos FI, Telles PR, Hacker MdA, Oliveira SANd, Miguel JC, et al. Epidemiological and genetic analyses of Hepatitis C virus transmission among young/short- and long-term injecting drug users from Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Clinical Virology*. 2009b;44(3):200-6.
49. Zocratto KBF, Caiaffa WT, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Mingoti SA, Coelho Ribeiro GJ. HCV and HIV infection and co-infection: Injecting drug use and sexual behavior, AJUDE-Brasil I Project. *Cadernos de Saude Publica*. 2006;22(4):839-48.

50. De Carvalho HB, Mesquita F, Massad E, Bueno RC, Lopes GT, Ruiz MA, et al. HIV and infections of similar transmission patterns in a drug injectors community of Santos, Brazil. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. 1996;12(1):84-92.
51. Oliveira M, Yoshida CFT, Telles PR, Hacker MA, Oliveira SAN, Miguel JC, et al. Trends in HCV prevalence, risk factors and distribution of viral genotypes in injecting drug users: Findings from two cross-sectional studies. *Epidemiology and Infection*. 2009a;137(7):970-9.
52. Caiaffa WT, Bastos FI, De Freitas LL, Mingoti SA, Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, et al. The contribution of two Brazilian multi-center studies to the assessment of HIV and HCV infection and prevention strategies among injecting drug users: The AJUDE-Brasil I and II Projects. *Cadernos de Saude Publica*. 2006;22(4):771-82.
53. Bastos FI, Lowndes CM, Derrico M, Castello-Branco LR, Linhares-De-Carvalho MI, Oelemann W, et al. Sexual behaviour and infection rates for HIV, blood-borne and sexually transmitted infections among patients attending drug treatment centres in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of STD and AIDS*. 2000;11(6):383-92.
54. Ng KP, Saw TL, Wong NW, Goh KL, Chuah SY, Nagaratnam M. The prevalence of anti-HCV antibody in risk groups and blood donors. *The Medical journal of Malaysia*. 1995;50(4):302-5.
55. Vicknasingam B, Narayanan S, Navaratnam V. Prevalence rates and risk factors for hepatitis C among drug users not in treatment in Malaysia. *Drug and alcohol review*. 2009;28(4):447-54.
56. Lausevic D, Begic S, Mugosa B, Terzic N, Vratnica Z, Labovic I, et al. Prevalence of HIV and other infections and correlates of needle and syringe sharing among people who inject drugs in Podgorica, Montenegro: a respondent-driven sampling survey. *Harm reduction journal*. 2015;12:2.
57. Baćak V, Laušević D, Mugoša B, Vratnica Z, Terzić N. Hepatitis C virus infection and related risk factors among injection drug users in montenegro. *European Addiction Research*. 2013;19(2):68-73.
58. Judd A, Rhodes T, Johnston LG, Platt L, Andjelkovic V, Simić D, et al. Improving survey methods in sero-epidemiological studies of injecting drug users: A case example of two cross sectional surveys in Serbia and Montenegro. *BMC infectious diseases*. 2009;9.
59. White EF, Garfein RS, Brouwer KC, Lozada R, Ramos R, Firestone-Cruz M, et al. Prevalence of hepatitis C virus and HIV infection among injection drug users in two Mexican cities bordering the U.S. *Salud publica de Mexico*. 2007;49(3):165-72.
60. Johnston L, Sauntally A, Corceal S, Mahadoo I, Oodally F. High HIV and hepatitis C prevalence amongst injecting drug users in Mauritius: Findings from a population size estimation and respondent driven sampling survey. *International Journal of Drug Policy*. 2011;22(4):252-8.
61. Vassilev ZP, Hagan H, Lyubenova A, Tomov N, Vasilev G, Krasteva D, et al. Needle exchange use, sexual risk behaviour, and the prevalence of HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among Bulgarian injection drug users. *International journal of STD & AIDS*. 2006;17(9):621-6.
62. WHO. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection. Geneva: World Health Organization 2014.
63. NOM-253-SSA1-2012. Mexican Official Norm NOM-253-SSA1-2012 for the disposal of human blood and its components for therapeutic purposes.: *Diario Oficial de la Federación*; 2012.
64. Aceijas C, Rhodes T. Global estimates of prevalence of HCV infection among injecting drug users. *Int J Drug Policy*. 2007;18(5):352-8.
65. Rodriguez CM, Marques LF, Touze G. HIV and injection drug use in Latin America. *AIDS (London, England)*. 2002;16 Suppl 3:S34-41.

66. Nelson P, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571-83.
67. Xia X, Luo J, Bai J, Yu R. Epidemiology of hepatitis C virus infection among injection drug users in China: systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2008;122(10):990-1003.
68. Stern RK, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Des Jarlais D, Scheinmann R, Strauss S, et al. The HCV Synthesis Project: scope, methodology, and preliminary results. *BMC medical research methodology*. 2008;8:62.