



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Costo-utilidad de la adición de pruebas de
Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAT)
para la detección de VHB, VHC y VIH al
tamizaje convencional de las donaciones de
sangre en Colombia**

Marzo de 2018

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Vera Cala, Lina María. Médica y Cirujana, MSc en Epidemiología, PhD en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Cortés Aguilar, Alexandra. Economista, MSc en Ciencias Económicas, MSc en Economía, PhD en Economía. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Estrada Cañas, Ismael. Economista, MSc en Economía y Desarrollo. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Serrano Gómez, Sergio Eduardo. Médico y Cirujano, MSc en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Meneses Amaya, Claudia Patricia. Economista, MSc (c) en Economía y Desarrollo. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Entidad que solicita la evaluación

Esta evaluación económica se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación económica.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de esta evaluación, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Vera L, Cortés A, Estrada I, Serrano S, Meneses C. Costo-utilidad de la adición de pruebas por Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAT) para la detección de VHB, VHC y VIH al tamizaje convencional de las donaciones de sangre en Colombia. Bogotá D.C. Universidad Industrial de Santander, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2017.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS Carrera 49 A # 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia. www.iets.org.co subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2017.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	9
2. Metodología	14
2.1. Problema de decisión.....	14
2.2. Horizonte temporal.....	15
2.3. Perspectiva	15
2.4. Tasa de descuento.....	16
2.5. Modelo de decisión	16
2.5.1. Diseño.....	16
2.5.2. Probabilidades de transición.....	17
2.5.3. Desenlaces y valoración.....	18
2.6. Identificación, medición y valoración de costos	19
2.7. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	20
3. Resultados	22
3.1. Resultados del caso base	22
3.2. Análisis de sensibilidad	24
4. Discusión y conclusiones	25
Referencias bibliográficas.....	27
Anexos	30

Lista de abreviaturas y siglas

ACU	Análisis de costo-utilidad
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVG	Años de Vida Ganados
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
EE	Evaluación económica
IDCBIS	Instituto Distrital de Ciencia, Biotecnología e Innovación en Salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INS	Instituto Nacional de Salud
ITT	Infecciones transmisibles por transfusión
IPC	Índice de precios al consumidor
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NAT inglés)	Pruebas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (por sus siglas en
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RICE	Razón incremental de costo-efectividad
RR	Riesgo residual de transmisión
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TMA	Amplificación basada en la transcripción
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

Resumen

Problema de investigación	El tamizaje de infecciones transmisibles por transfusión (ITT) en la sangre donada minimiza los riesgos de contagio. Los métodos serológicos convencionales para la detección de anticuerpos y antígenos virales han demostrado elevada sensibilidad y especificidad. No obstante, la transmisión de agentes virales todavía se produce durante el <i>periodo ventana</i> . Las pruebas NAT han demostrado mayor efectividad en este aspecto, puesto que reducen considerablemente el periodo ventana. Por tal razón, el objetivo de esta EE es estimar la relación de costo-utilidad de agregar pruebas NAT individuales a los protocolos serológicos, en comparación con el uso exclusivo de pruebas serológicas, para la detección de los virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) e inmunodeficiencia humana (VIH) en las donaciones de sangre en Colombia.
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-utilidad (ACU).
Población objetivo	Unidades de sangre total donadas en Colombia.
Intervención y comparadores	<i>Intervención:</i> serología + pruebas NAT individuales. <i>Comparador:</i> serología.
Horizonte temporal	Con base en la expectativa de vida promedio de pacientes infectados con VHB, VHC o VIH, se evalúa un horizonte temporal de 20 años.
Perspectiva	La perspectiva de análisis es la del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano.
Tasa de descuento	Se aplicó una tasa de descuento anual del 5% tanto para costos como para desenlaces en salud.
Estructura del modelo	Se utilizó un modelo de decisiones que refleja un paciente que recibe sangre o hemocomponentes de un solo donante. Un brazo del modelo asume que el componente se ha tamizado con pruebas serológicas. El otro brazo asume un tamizaje con serología más pruebas NAT individuales. En cualquier caso, un receptor transfundido puede infectarse (o no) con alguna de las ITT consideradas.

Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Los datos de efectividad y seguridad para la elaboración del modelo se obtuvieron de una revisión sistemática y datos locales.
Desenlaces y valoración	Como unidad de desenlace se emplearon años de vida ganados y años de vida ajustados por calidad (AVAC).
Costos incluidos	Se consideran como eventos generadores de costos todos los recursos directos asociados al uso de la tecnología evaluada (NAT) para el SGSSS en Colombia. Adicionalmente, se consideran los costos ahorrados por el tratamiento de las infecciones evitadas en receptores de transfusión. No se incluyeron costos de cuidadores, costos de pérdidas de productividad, ni costos de transporte.
Fuentes de datos de costos	Los costos del tamizaje serológico fueron consultados en 3 bancos de sangre del país. Los costos de las pruebas NAT fueron informados por el IDCBIS de Bogotá, único centro de referencia del país que actualmente realiza estas pruebas. Los costos de la atención médica de un paciente tipo infectado con VHB, VHC o VIH fueron extraídos de la literatura y de reportes del MSPS.
Resultados del caso base	La adición de pruebas NAT al tamizaje serológico de VHB, VHC y VIH en donaciones de sangre reduciría el riesgo de transmisión de infecciones a receptores de componentes sanguíneos (por la reducción del período ventana). Esta alternativa reduciría el número de personas que reciben donaciones infectadas y que, en el largo plazo, pudieran desarrollar VHB, VHC o VIH, lo cual mejoraría la seguridad del suministro de sangre en el país. Así mismo, implementar pruebas NAT individual salvaría 69,80 AVAC anualmente (1396,07 AVAC acumulados en el horizonte temporal) y disminuiría el costo en \$2.476.628.869,43 anualmente (\$35.480.021 ahorro acumulado en el horizonte temporal de 20 años) para el SGSSS. Esto indica que la adición de pruebas NAT a los protocolos convencionales es una estrategia costo-efectiva para el país, siendo menos costosa y más efectiva, comparada con el tamizaje convencional exclusivo

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad determinístico muestra que los resultados del caso base son sensibles a variaciones en el número de pacientes infectados que requerirán tratamiento y los costos de la atención de dichos pacientes. Sin embargo, en todos los escenarios modelados, la RICE siempre estuvo muy por debajo de un valor igual a tres veces el PIB per cápita de Colombia en 2016, que es el umbral de costo-efectividad definido para el país.

Conclusiones y discusión

De acuerdo con la evidencia económica, parece razonable incorporar las pruebas NAT al procesamiento rutinario de las donaciones de sangre en Colombia. Esta implementación se hace más relevante si se tienen en cuenta criterios clínicos, éticos y sociales, puesto que, más allá de los costos ahorrados por aquellas infecciones evitadas en receptores de sangre, en el SGSSS debe primar la calidad de vida que perderían aquellas personas que resultaran infectadas por un resultado falso-negativo del tamizaje serológico y el potencial de generar nuevas infecciones a partir de estos casos.

1. Introducción

La transfusión de sangre y sus hemocomponentes es una terapia frecuente y relativamente sencilla en la medicina moderna. Sin embargo, si no se toman las medidas necesarias para garantizar su inocuidad, los receptores pueden contraer ciertas infecciones transmisibles por transfusión (ITT) que comprometen seriamente el estado de salud del paciente. Dentro de las ITT más comunes se cuentan los virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por ello, la medicina transfusional centra su interés en disminuir los riesgos de la transmisión de estas enfermedades infecciosas. Para garantizar la seguridad de la sangre donada se implementan pruebas convencionales de tamizaje serológico para la detección de anticuerpos y antígenos virales (1).

En Colombia, para el año 2016 se capturaron 817.004 unidades de sangre total, las cuales tuvieron una cobertura del 100% en el tamizaje para los marcadores infecciosos de interés en bancos de sangre, a saber: VIH (detección de antígeno y anticuerpo, Ag-p24 y Anti-HIV1-2), antígeno de superficie para hepatitis B (HBsAg), anticuerpos totales contra el antígeno *core* de hepatitis B (Anti-HBc total) y anticuerpo contra hepatitis C (Anti-HCV) (2). Así mismo, se recolectaron 44.037 donaciones por aféresis que también fueron tamizadas para las mismas enfermedades (2). En la Tabla 1 se presentan algunos datos epidemiológicos relacionados con el proceso donación-transfusión de sangre en el país (2).

Tabla 1. Datos epidemiológicos del proceso donación-transfusión de sangre en Colombia

Variable	Valor	Fuente
Unidades de sangre total donadas en Colombia (2016)	817.004	(2)
Porcentaje de reactividad para VHB, VHC y VIH en unidades de sangre total donadas en Colombia (2016)	2,02	(2)
Unidades promedio transfundidas a un receptor típico (según literatura)	3,3	(1)
Número de receptores (tamaño de la cohorte)*	247.577	Calculado
Expectativa de vida de pacientes con edad media infectados con VHB	10,44	(1)
Expectativa de vida de pacientes con edad media infectados con VHC	10,38	
Expectativa de vida de pacientes con edad media infectados con VIH	11,66	
Porcentaje de reactividad para VHB (por 100.000 donaciones/año)**	120	(2)***
Porcentaje de reactividad para VHC (por 100.000 donaciones/año)**	370	
Porcentaje de reactividad para VIH (por 100.000 donaciones/año)**	210	

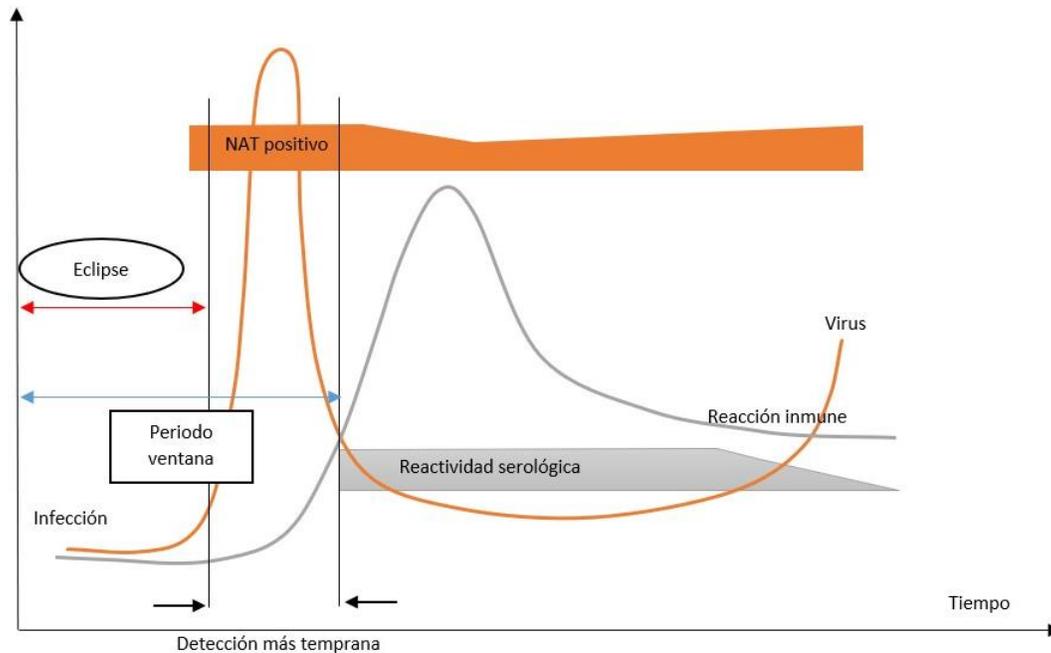
* Para calcular el número de pacientes transfundidos se dividió el total de unidades de sangre donadas entre la cantidad promedio de unidades que recibe un paciente tipo que es transfundido. ** La incidencia de infección con VHB, VHC y VIH por 100.000 donaciones/año se calcularon por regla de tres simple, a partir del porcentaje de reactividad de sangre total reportado por el INS (2, tabla 9). *** En el caso de VHB solo se tomó el porcentaje de reactividad para HBsAg, dado que esta prueba detecta la presencia del virus (portadores o infecciones agudas).

La información epidemiológica sobre la incidencia de las infecciones virales bajo estudio (VHB, VHC y VIH) es escasa en Colombia y prácticamente nula para infecciones de origen transfusional. La mayoría de datos reportados para el país son sobre seroprevalencia. En el estudio “Riesgo residual de VIH 1 y 2 en donantes de bancos de sangre, Colombia, 2011-2013”, realizado por Ricardo Luque y Mauricio Beltrán (INS, agosto de 2015), se reporta la incidencia y riesgo residual calculados para Colombia, este último de 442 por millón de donaciones, y se contrasta con los reportes de otros países. Estas incidencias (por 100.000 habitantes) están entre 1,39 (Francia) y 18,58 (Corea) para VHB; 0,64 (Francia) y 5,14 (USA) para VHC; y 0,22 (Canadá) y 410,9 (Zimbawe) para VIH. Así mismo, los riesgos residuales oscilaron entre 0,34 (USA) y

15,78 (Italia) para VHB; 0,03 (Corea) y 6,69 (España) para VHC; y 0,068 (USA) y 19,1 (Zimbawe) para VIH. Este estudio reporta preliminarmente una tasa de positividad para VIH en Colombia de 63,3/100.000 donaciones. Sin embargo, otros reportes en Colombia muestran diferentes estadísticas. La página de UNAIDS reporta para el 2016, que hay 5.500 nuevos infectados por VIH entre las personas mayor o igual a 15 años. Así mismo, informa que 120.000 adultos y niños viven con HIV en Colombia, con una prevalencia de 0,4 para personas entre 15 y 49 años. Esta prevalencia es concordante con la seroprevalencia (porcentaje de reactividad para VIH) reportada por el Instituto Nacional de Salud en el Informe Anual Red Sangre 2016, de 0,21% (2), que fue la fuente de información tomada para esta EE.

Los métodos de tamizaje serológicos detectan anticuerpos y antígenos virales en la sangre donada, lo cual minimiza el riesgo de contagio (3, 4). No obstante, la transmisión de agentes virales todavía puede ocurrir durante el *período ventana*, es decir, el intervalo de tiempo transcurrido desde que se produce la infección hasta el momento en que son positivos los análisis serológicos (1, 5). Durante este período, existe viremia que no es detectada por las pruebas serológicas, y constituye el riesgo residual (RR) de transmisión de estas enfermedades (6). En otras palabras, el RR constituye la probabilidad de que una donación infecciosa sea etiquetada y distribuida para transfusión, por cada millón de donaciones durante el período ventana (6). Los recientes avances de la biología molecular han proporcionado técnicas cada vez más sensibles y específicas, como las pruebas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAT, por sus siglas en inglés: Nucleic Acid Amplification Test)), que reducen el periodo ventana y, por tanto, disminuyen drásticamente la incidencia de ITT (3, 4), tal como se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Disminución del periodo ventana con pruebas NAT.

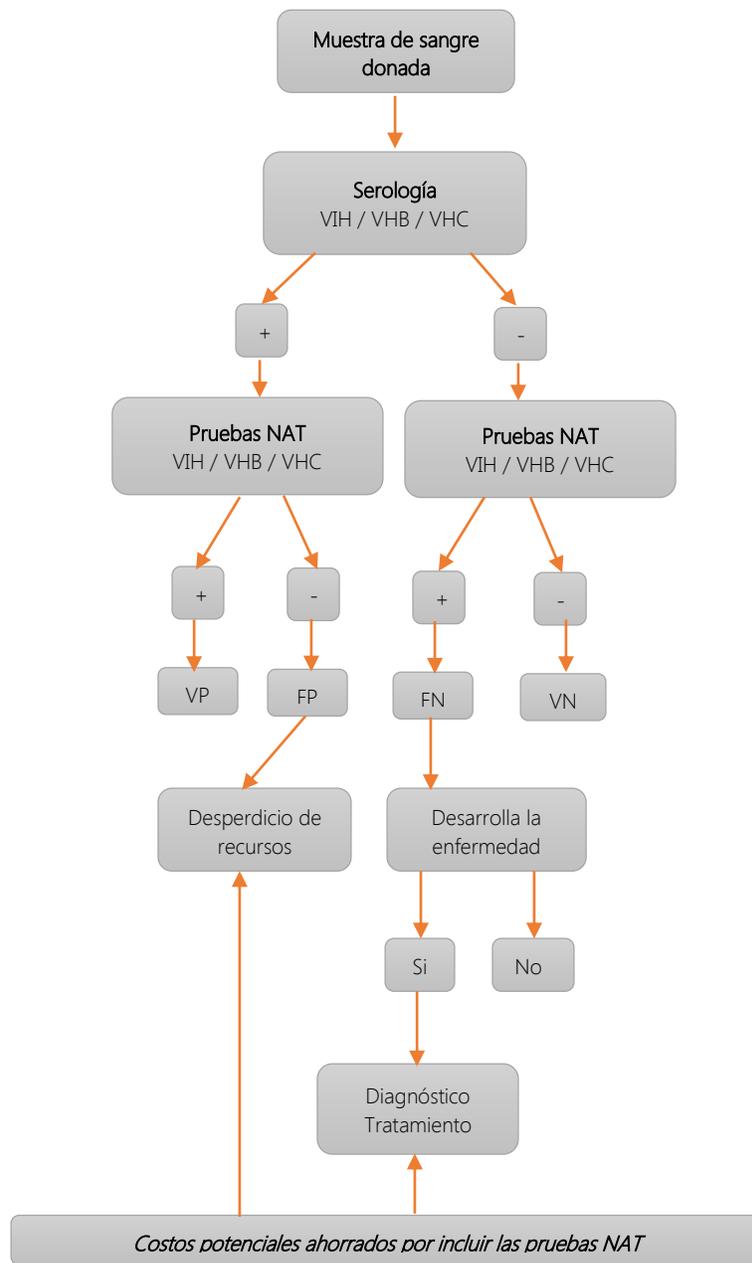


Fuente: (3).

Las pruebas NAT permiten la detección directa de material genético (ADN o ARN) del virus en la sangre, antes que los ensayos serológicos, aseguran una buena especificidad gracias a que detectan secuencias genómicas específicas de los virus y, por el proceso de amplificación del material genético consiguen una alta sensibilidad (5). Con la introducción de NAT, la reducción media estimada del periodo ventana es de 36% para el VHB (de 59 a 38 días), de 90% para el VHC (de 70 a 7 días) y de 56% para VIH (de 16 a 7 días), conllevando esto una reducción proporcional del riesgo de contagio (7, 8).

La evidencia clínica demuestra que las pruebas NAT reducen considerablemente el riesgo de transmisión de VHB, VHC y VIH, por lo que parecen ser una estrategia efectiva de complementación del tamizaje serológico para el fortalecimiento de la seguridad transfusional. No obstante, su implementación en el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano generaría un incremento de los costos de tamizaje de estas ITT. Pero, a un tiempo, por su mayor sensibilidad y especificidad, las pruebas NAT también pudieran generar un ahorro de costos por el tratamiento evitado en pacientes receptores de transfusión (ver Figura 2). Este hecho conlleva, automáticamente, a preguntarse por la pertinencia social de invertir recursos del SGSSS en la implementación de pruebas NAT como método complementario del tamizaje de las donaciones de sangre, con el fin de prevenir ITT causadas por los virus en cuestión.

Figura 2. Ahorro potencial de costos por tamizaje con serología y pruebas NAT



La Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud, dependencia del Ministerio de Salud y Protección Social, de conformidad con lo dispuesto en el Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018 (Ley 1753 de 2015) y la Política Nacional de Sangre, ha solicitado que se desarrolle el análisis de costo-utilidad de la adición de pruebas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAT), para la detección de VHB, VHC y VIH, al tamizaje convencional de las donaciones de sangre en Colombia. Esta evaluación se enmarca en los acuerdos de la Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), cuyo objetivo 3.3 tiene como propósito “poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles”

Con base en lo anterior, el objetivo de esta evaluación económica (EE) es estimar la razón incremental de costo-efectividad (RICE) de adicionar pruebas NAT individuales al tamizaje convencional en comparación con el uso exclusivo del tamizaje convencional para la detección de VHB, VHC y VIH en las donaciones de sangre total en Colombia. En esta EE se siguen las recomendaciones del Manual Metodológico para la Elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud (9) y del Manual Metodológico de Participación y Deliberación (10) del IETS para garantizar la transparencia y legitimidad del proceso de evaluación, tal como se recomienda en la Política de Transparencia del Instituto.

2. Metodología

2.1. Problema de decisión

Población objetivo

El interés en este ACU se centra en las donaciones de sangre total en Colombia, por lo que, para las estimaciones, se excluyen las donaciones de sangre autóloga y las donaciones por aféresis. La elección de esta población objetivo obedece a que las donaciones de sangre total son las más representativas en cantidad para el SGSSS y, por tanto, la adición del tamizaje con NAT puede generar un impacto presupuestal significativo en este caso.

En el proceso de donación-transfusión intervienen donantes y receptores distintos. El *donante*, de acuerdo con el Decreto 1571 de 1993 de la Presidencia de la República de Colombia, es la persona que da, sin retribución económica y a título gratuito y para fines preventivos, terapéuticos, de diagnóstico o de investigación, una porción de su sangre en forma voluntaria, libre y consciente; siempre que su edad oscile entre 18 y 65 años, tenga un peso mínimo de 50 kilogramos, y cumpla con algunos requisitos estrictos relacionados con su estado de salud y su historia clínica; que evitan comprometer su propia salud y/o la del receptor. Este decreto también señala que será *receptor* aquel individuo a quien, previa formulación médica y practicadas las pruebas de compatibilidad a que haya lugar, se le aplica sangre total o alguno de sus hemocomponentes con fines terapéuticos o preventivos.

Este hecho implica que el riesgo de contagio con alguna infección transmisible por transfusión (ITT) recae totalmente sobre el receptor de hemocomponentes, toda vez que el donante se encuentre infectado. Para disminuir este riesgo de infección se ha implementado el tamizaje de manera obligatoria, para algunos marcadores infecciosos. No obstante, se reconoce la existencia del periodo de ventana, donde la viremia es tan baja o la respuesta inmune (seroconversión) no se ha producido, de manera que la infección resulta indetectable con las pruebas de tamizaje (11, 12). En tales casos resulta probable que el receptor contraiga una ITT, esto se conoce como el riesgo residual de infección.

Intervención

La tecnología de interés es la adición de pruebas NAT individuales a los protocolos actuales de tamizaje serológico (anticuerpos/antígenos) para la detección de VHB, VHC y VIH en las unidades de sangre total donadas. Para la aplicación de la intervención se eligió la estrategia de pruebas individuales sobre las pruebas en minipool (mezcla de muestras de donantes), debido a que la evidencia clínica sugiere su mayor sensibilidad, puesto que, en el caso del minipool, a pesar de reducir costos, la dilución debida a la combinación puede dejar de detectar hasta el 67% de las muestras con baja carga viral (13, 14). En consecuencia, esta opción no resulta atractiva debido a que, al perder sensibilidad, pierde también la cualidad por la cual se justificaría adicionar pruebas NAT al tamizaje serológico convencional.

A diferencia de la detección de marcadores serológicos que implican la respuesta inmune, NAT es un método que amplifica y detecta directamente el material genético del virus que se quiere detectar, ofreciendo una ventaja potencial sobre la serología convencional para reducir el periodo ventana, y, por tanto, incrementa el perfil de seguridad de los hemocomponentes destinados a transfusión (15).

En la actualidad existen dos tipos de pruebas NAT comerciales cuya amplificación se basa en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o en TMA (amplificación basada en la transcripción). Con la PCR se produce gran número de copias de DNA virales que serán detectadas colorimétricamente, mientras que con la TMA se generan millones de copias de RNA, detectables por quimioluminiscencia. Ambos tipos presentan muy buena sensibilidad, con límites de detección inferiores a 100 copias/ml. (16).

Comparadores

El referente de comparación es el uso exclusivo de pruebas serológicas (anticuerpos/antígenos) para el tamizaje de VHB, VHC y VIH en las unidades de sangre total donadas en Colombia. Específicamente se tomaron como comparadores la determinación de marcadores serológicos mediante *ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas* (ELISA, por sus siglas en inglés) y mediante *electroquimioluminiscencia* (ECLIA, del inglés). Se realizó esta elección por tratarse de la práctica diagnóstica habitual en el país, la primera para VHC y VIH, y la segunda para VHB.

Desenlaces

Como unidades de desenlace se toman los años de vida ajustados por calidad (AVAC) debidos a la reducción de infecciones transmitidas por transfusión sanguínea. Los AVAC permiten combinar tanto el impacto de las tecnologías incluidas en la EE sobre la calidad de vida, como el impacto que ésta tecnología tienen sobre la expectativa de vida de los receptores.

Pregunta de evaluación económica

Los componentes descritos para el diseño de la pregunta de evaluación económica fueron socializados y refinados con actores clave, incluyendo el equipo evaluador, bancos de sangre, sociedades médicas, asociaciones de pacientes y representantes invitados del IETS. Al final de este proceso se obtuvo por consenso la siguiente pregunta de evaluación:

¿Cuál es la costo-utilidad de la adición de pruebas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAT) para la detección del virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), al tamizaje convencional de las donaciones de sangre total en Colombia?

2.2. Horizonte temporal

Se consideró que un horizonte temporal de 20 años es adecuado para evaluar la totalidad de costos directos y desenlaces finales. Este lapso fue socializado y discutido ampliamente con actores interesados, expertos clínicos y temáticos. Su elección se basa en la edad promedio de los pacientes transfundidos en Colombia y en el criterio discrecional de los expertos acerca de la expectativa de vida media de pacientes que resulten infectados con VHB, VHC o VIH y que reciban tratamiento.

2.3. Perspectiva

Este ACU se realiza desde la perspectiva del tercer pagador, que en el caso colombiano corresponde al SGSSS. Lo anterior implica que se incluye el valor de todos los recursos directos asociados al uso de las tecnologías objeto de la evaluación y los beneficios en salud percibidos

directamente por los pacientes receptores.

2.4. Tasa de descuento

Para el caso base se aplicó una tasa de descuento anual del 5% tanto para costos como para desenlaces en salud. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad de 0%, 3%, 7% y 12% anual.

2.5. Modelo de decisión

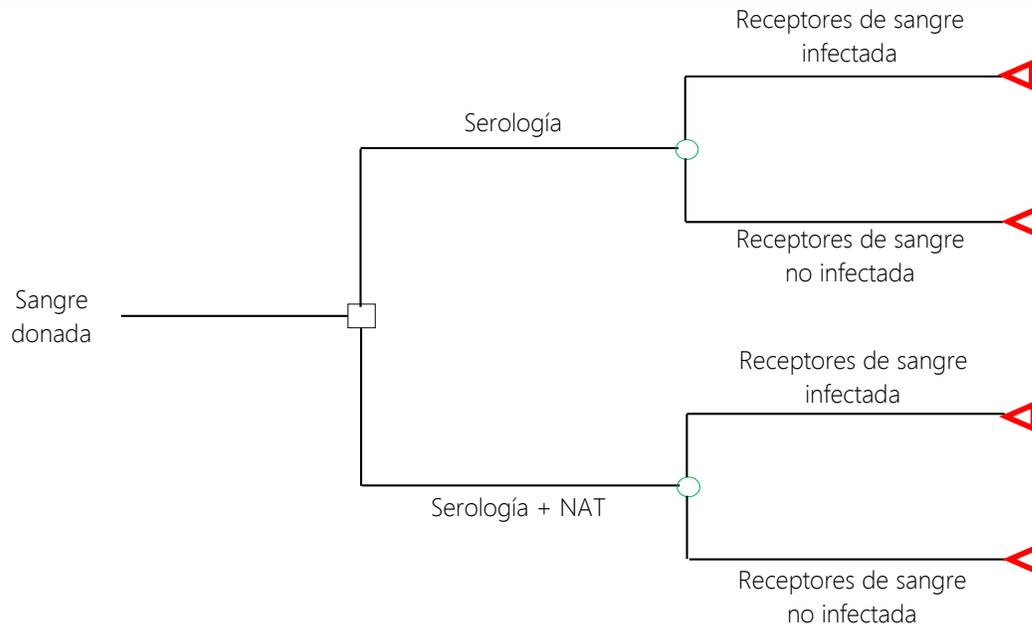
Previo a la definición del modelo se realizó una revisión sistemática en bases de datos especializadas (Medline, Embase, Cochrane, DARE, NHSEED, Econlit y NHS Economic Evaluation Database) que fue complementada con una búsqueda genérica en bola de nieve para identificar ensayos clínicos, evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, datos locales y políticas nacionales de cobertura en servicios de salud. Esta revisión permitió identificar métodos utilizados en EE similares para diferentes países, modelos de decisión estimados, supuestos de los modelos, dificultades y resultados obtenidos ([Anexo 1](#)). Luego de eliminar duplicados y revisar títulos y resúmenes se identificaron 3 estudios potencialmente relevantes (1, 4, 17) en los que se utilizan modelos analíticos de decisión combinados que incluyen árbol de decisión y Markov ([Anexo 2](#)).

Las estructuras de estos modelos identificados fueron analizadas por el equipo de evaluación y presentadas en un panel de expertos integrado por representantes de bancos de sangre, asociaciones médicas y asociaciones de pacientes con VHB, VHC y VIH, de conformidad con lo estipulado en el Manual Metodológico de participación y deliberación del IETS (10). Luego de discutir sobre sus ventajas y limitaciones, el panel consensuó que sus estructuras eran idénticas, puesto que los estudios más recientes toman como referencia el trabajo pionero de Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, AuBuchon JP, Grima DT, Kulin NA et al. (1). Este modelo se basa en la historia natural de las enfermedades virales asociadas a la transfusión, de modo que contempla todos los aspectos relevantes (en términos de costos y efectividad) asociados a la transfusión y su RR de contagio.

2.5.1. Diseño

El modelo refleja un paciente que recibe sangre o hemocomponentes de un solo donante. Un brazo del modelo asume que la donación se ha tamizado con las técnicas serológicas convencionales. El otro brazo asume el tamizaje con serología convencional más pruebas NAT. Conceptualmente, el modelo se divide en tres partes, tal como se observa en la Figura 3.

Figura 3. Estructura básica del modelo analítico para el tamizaje de HVB, HVC y HIV.



En la primera parte la sangre donada es tamizada mediante alguna de las dos estrategias de detección de ITT consideradas (serología o serología + NAT), luego se procesa en componentes o unidades transfusibles y, posteriormente, los hemocomponentes son transfundidos a los receptores. En la segunda etapa se estima, para cada estrategia de detección, la cantidad total de donaciones positivas para infección por VHB, VHC o VIH, las cuáles, de no hacerse la estrategia, serían transfundidas a un receptor. Así, se asume que cada donación positiva captada está evitando el potencial desarrollo de una infección en el receptor. Este supuesto se modeló en el análisis de sensibilidad. Finalmente, en la tercera etapa, se calculan los resultados de costo-utilidad a partir de la expectativa de vida, la calidad de vida y los costos de atención médica para los pacientes que reciben las transfusiones infectadas y que pueden desarrollar la infección. Para tal fin se incorporaron estimaciones específicas del costo de por vida de un paciente promedio infectado que ha desarrollado la enfermedad respectiva, y su expectativa de vida ajustada por calidad. El modelo fue desarrollado en el software TreeAge Pro 2017 y los resultados fueron exportados a Microsoft Excel®.

2.5.2. Probabilidades de transición

Por la escasez de estudios locales para Colombia, la información sobre la carga de las ITT, la incidencia de estas infecciones y la efectividad de las estrategias de tamizaje fueron extraídas de estudios especializados publicados en la literatura clínica internacional. En el modelo estimado se simula una cohorte típica de pacientes transfundidos en Colombia, cuyo tamaño se basa en el número de receptores calculado en la Tabla 1.

El RR de que una unidad de hemocomponente infectado no sea detectada por cada estrategia de tamizaje se calculó mediante un modelo clásico de incidencia en periodo ventana utilizado con relativa frecuencia en la literatura especializada (7, 18-21). En este modelo el RR se obtiene tras multiplicar el periodo ventana de cada estrategia por la incidencia de infección con cada virus expresada como fracción de año, es decir, los días que dura ese período dividido por 365. En Colombia, solo en el caso de VIH se contaba con una estimación del RR, adelantado por el Ministerio de Salud y Protección Social y la Organización Panamericana de la Salud (22).

En el modelo también se asume que la ratio de contagio es del 100%, es decir, que si un paciente es transfundido con una unidad infectada la probabilidad de contagio es igual a 1, independientemente de la carga viral de la misma, y, en el modelo base, obviando la posibilidad (en tal caso) de no desarrollar la enfermedad debido a una eliminación espontánea por respuesta inmunológica rápida. Estos supuestos garantizan la validez de los resultados y, por tanto, el modelo constituye una fuente confiable para responder satisfactoriamente la pregunta de evaluación económica. Los parámetros clínicos incluidos en el modelo se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros del modelo estimado

Parámetros del modelo: Serología	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
Periodo ventana VHB (días)	59	36	68	Beta	(1, 4, 7, 8, 17)
Periodo ventana VHC (días)	70	65	72	Beta	
Periodo ventana VIH (días)	16	15	22	Beta	
RR VHB en periodo ventana	194/1.000.000	–	–	–	Calculado (2)
RR VHC en periodo ventana	710/1.000.000	–	–	–	
RR VIH en periodo ventana	92/1.000.000	–	–	–	
RR acumulado	996/1.000.000	–	–	–	
Parámetros del modelo: Serología + NAT	Valor esperado	Análisis de sensibilidad		Distribución	Fuente
		Mín.	Máx.		
Periodo ventana VHB (días)	38	21	45	Beta	(1, 4, 7, 8, 17)
Periodo ventana VHC (días)	7	3	9	Beta	
Periodo ventana VIH (días)	7	5	8	Beta	
RR VHB en periodo ventana	125/1.000.000	–	–	–	Calculado (2)
RR VHC en periodo ventana	71/1.000.000	–	–	–	
RR VIH en periodo ventana	40/1.000.000	–	–	–	
RR acumulado	236/1.000.000	–	–	–	

2.5.3. Desenlaces y valoración

En atención a las recomendaciones para el desarrollo de evaluaciones económicas de tecnologías en salud en Colombia (9), los desenlaces se valoraron con respecto a la calidad de vida percibida por los pacientes (receptores no infectados) y con respecto a cada una de las alternativas de tamizaje evaluadas. Por tal razón, en este ACU se tomó como unidad final de desenlace los *años de vida ajustados por calidad (AVAC)* derivados de las infecciones evitadas a los receptores de sangre o componentes sanguíneos. Las ponderaciones de los AVAC tienen como propósito aproximarse al cálculo de preferencias por estados de salud, por lo que idealmente deben ser obtenidas de una muestra poblacional representativa o de interés para la investigación.

No obstante, en Colombia no se cuenta con un tarifario social de valoraciones de estados de salud, y dado que para esta EE no fue posible llevar a cabo un estudio que permitiera obtener estas valoraciones a partir de un instrumento genérico de medición de la calidad de vida relacionada con la salud (como el EQ-5D-3L), se realizó una revisión sistemática en bases de datos especializadas para obtener dichas ponderaciones. En esta revisión se encontró información de calidad de vida usada en evaluaciones económicas similares para otros países (1, 4, 17). Las ponderaciones de utilidad identificadas en la literatura, y la expectativa de vida

para los pacientes infectados (ver Tabla 1) fueron los insumos para estimar los AVAC promedio por paciente, para cada tipo de infección, los cuales se observan en la Tabla 3. (1)

Tabla 3. AVAC por tipo de infección (1)

ITT	AVAC promedio por paciente			Fuente
	Caso base	Valor mínimo	Valor máximo	
VHB	8,30	3,42	15,54	(1, 4, 17)
VHC	9,32	3,84	17,45	
VIH	9,90	5,58	11,49	

2.6. Identificación, medición y valoración de costos

Los costos incluidos en esta evaluación fueron identificados, medidos y valorados siguiendo la metodología propuesta en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (9). Estos costos corresponden al valor de las pruebas para el tamizaje de los marcadores serológicos de VHB, VHC y VIH, al valor de las pruebas NAT, a la terapia antiviral y a los costos médicos del tratamiento de patologías subyacentes de pacientes infectados en Colombia.

Cabe aclarar que los costos asociados al tratamiento de pacientes infectados no fueron estimados directamente para esta evaluación, sino que algunos fueron consultados al MSPS y otros fueron tomados de la literatura clínica y adaptados para Colombia. En todos los casos, solo se consideraron estimaciones por microcosteo, puesto que esta metodología permite un acercamiento a datos reales de utilización y manejo de la enfermedad. Para la estimación del modelo de decisión de este estudio se construyó un caso de referencia con base en los costos esperados del tratamiento de un paciente tipo en Colombia.

Como se mencionó, además de los costos de la serología y las pruebas NAT, se consideran los costos del tratamiento médico de pacientes infectados. Este procedimiento permite introducir en el análisis los costos que el SGSSS ahorraría por no tener que tratar a individuos que hubiesen resultado infectados tras la transfusión de sangre o algún hemocomponente contaminado, en el caso en que el resultado de la serología fuese negativo para alguno de los virus tamizados pero la confirmación con pruebas NAT muestra un resultado positivo (ver Tabla 4). Así mismo, es preciso señalar que el valor anual del tratamiento incluye los costos de la atención médica básica, de los medicamentos antivirales y del abordaje de las complicaciones más frecuentes en cada caso. La variabilidad de los costos promedio por paciente según su expectativa de vida obedece a la asimétrica distribución de la gravedad de los eventos adversos entre los infectados.

Tabla 4. Costos por paciente para el horizonte temporal

Parámetro	Caso base	Valor mínimo	Valor máximo	Distribución	Fuente
Costos comunes					
Tamizaje serológico (\$/donación)	\$58.500	\$53.650	\$79.700	Triangular	Bancos de sangre
Tamizaje pruebas NAT (\$/donación)	\$42.825	\$36.000	\$45.000	Triangular	IDCBIS*
VHB					
Costo promedio por paciente según horizonte temporal	\$154.420.000	\$124.290.000	\$185.360.000	Triangular	(1), MSPS
VHC					

Costo promedio por paciente según horizonte temporal	\$114.300.000	\$92.000.000	\$137.200.000	Triangular	(23), MSPS
VIH					
Costo promedio por paciente según horizonte temporal	\$382.291.000	\$104.096.000	\$823.311.000	Triangular	(1), MSPS

* El IDCBS (Instituto Distrital de Ciencia Biotecnología e Innovación en Salud) es el único centro de referencia que actualmente realiza pruebas NAT en Colombia.

Una vez consolidados, los costos fueron socializados y discutidos con actores clave. Para el análisis de sensibilidad los costos fueron ajustados según la variación de precios en el mercado de los eventos generadores. Finalmente, debe tenerse en cuenta que todos los costos son expresados en pesos colombianos a precios de 2017, según el incremento anual del Índice de Precios al Consumidor (IPC) del sector salud reportado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).

2.7. Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

Al comparar los costos y la efectividad de dos tecnologías en salud pueden surgir cuatro escenarios: 1) la tecnología nueva es más costosa y menos efectiva que la alternativa de comparación, en cuyo caso decimos que la nueva tecnología está “dominada”; 2) la nueva tecnología es menos costosa y más efectiva, es decir, es una estrategia “dominante”; 3) la nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva o 4) la nueva tecnología es más costosa y más efectiva.

En los dos últimos casos se calculará la razón incremental de costo-efectividad (RICE), así:

$$\text{RICE: } \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_i - C_j}{E_i - E_j}$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la nueva tecnología con respecto a su comparador y el denominador representa la efectividad incremental, que en este caso corresponde a los AVAC. Esta razón indicaría el costo adicional por cada AVAC.

Para informar el proceso de toma de decisiones en salud la RICE debe ser comparada con un umbral de costo-efectividad. Asumiendo que el sistema de salud cuenta con un presupuesto fijo, la razón incremental de costo-efectividad de una tecnología se compara con un umbral (λ), que representa el costo de oportunidad -en términos de salud- de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo-efectiva si sus beneficios en salud son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones o, en otras palabras, si la $\text{RICE} < \lambda$ (24).

En Colombia aún no se cuenta con una estimación empírica de dicho umbral y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Por ejemplo, se ha sugerido que su valor puede inferirse de decisiones previas. Sin embargo, esta posición supone que el valor del umbral usado en decisiones anteriores es consistente con los objetivos de la autoridad sanitaria y que el valor umbral no cambia con el tiempo. También se ha propuesto que el umbral puede obtenerse a partir del valor marginal que la sociedad otorga a las ganancias en salud, para lo cual se han sugerido diversas alternativas como la estimación directa de la disposición a pagar por

ganancias en salud o el valor implícito en otras decisiones de política (9).

Sin embargo, algunos autores sugieren que es poco probable que en realidad se pueda establecer un umbral de forma tan precisa, tanto por cuestiones prácticas como teóricas, y señalan que las decisiones deben considerar otros factores en adición a la evidencia que proporciona el estudio económico; como las implicaciones de equidad (qué grupos reciben los beneficios y cuáles soportan los costos), así como el impacto en el presupuesto de financiar la nueva tecnología (9, 24).

Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (9, 24).

Adicional a los resultados del caso base, se presentan los análisis de sensibilidad determinísticos descritos en las secciones anteriores. En estos análisis se modelaron diferentes costos del tratamiento de los pacientes infectados y de las pruebas de tamizaje evaluadas. También se analizó la probabilidad de desarrollar la enfermedad para el caso de la infección por VIH, VHB y VHC, dado que solamente estos pacientes requerirían tratamiento. Esta información se tomó del estudio realizado por Marshalls et al (1). Los RR no fueron objeto del análisis de sensibilidad en el modelo debido a que, por la elevada sensibilidad y especificidad de ambas alternativas de tamizaje, su variabilidad resulta infinitesimal.

3. Resultados

En esta sección se presentan los resultados del ACU. En un primer momento se describen los resultados del análisis del caso base y posteriormente se estudia la incertidumbre mediante análisis de sensibilidad determinísticos y análisis de sensibilidad probabilístico.

3.1. Resultados del caso base

Los costos y beneficios en salud esperados de implementar las pruebas NAT en el SGSSS, como alternativa para fortalecer la seguridad transfusional de la serología convencional, se presenta en las Tablas 5 a 9.

A partir de los datos disponibles para Colombia relacionadas con las unidades de sangre total donadas, sobre la seroprevalencia de infección por donaciones/año, y extrapolando al caso colombiano la evidencia clínica internacional sobre efectividad de las pruebas de tamizaje de VHB, VHC y VIH, se estimó que al adicionar pruebas NAT a la serología con ELISA y ECLIA en el tamizaje de sangre cada año, se lograría evitar alrededor de 7 casos adicionales de VHB, 64 casos adicionales de VHC y 5 casos adicionales de VIH, por 100.000 donaciones.

El costo incremental de implementación equivale a la carga económica que, a precios actuales, le generaría al SGSSS la introducción de las pruebas NAT como parte del procesamiento rutinario de las donaciones de sangre en Colombia y, en consecuencia, su inclusión en el plan de beneficios. En otras palabras, este es el impacto presupuestal a que habría lugar si el tercer pagador decidiera que el tamizaje para VHB, VHC y VIH de todas las donaciones de sangre en Colombia fuera procesado con serología y pruebas NAT. Por su parte, el total de AVAC ganados por implementar pruebas NAT se obtiene como el producto de los AVAC promedio ganados durante la expectativa de vida de los receptores que dejan de infectarse por transfusión por la implementación de las pruebas NAT y el total de receptores no infectados por la transfusión de hemocomponentes contaminados, cuyo tamizaje hubiese sido negativo con las pruebas serológicas convencionales.

Tabla 5. Costo total de implementar pruebas NAT en el SGSSS

Unidades de sangre total donadas	Costo adicional de pruebas NAT por unidad tamizada*	Costo total adicional de implementar pruebas NAT
[a]	[b]	[a x b]
817004	\$42,825	\$34,988,196,300

* Precios de referencia suministrados por el IDC BIS.

Tabla 6. Costos ahorrados por el SGSSS al agregar pruebas NAT a serología convencional

ITT	Costo promedio por paciente para el horizonte temporal considerado [a]	Infecciones evitadas con pruebas NAT por año* [b]	Costos ahorrados por infecciones evitadas con NAT** [a x b]
VHB	\$154,420,000	56.41	\$8,710,346,010
VHC	\$114,300,000	521.76	\$59,637,553,927
VIH	\$382,291,000	42.31	\$16,172,873,752
Total	-	-	\$84,520,773,689

*Son infecciones evitadas con NAT, bajo el supuesto de una relación 1:1:1 unidad:donación:infección, asumiendo que todos los pacientes infectados requerirán tratamiento. **Por costo ahorrado se entiende aquel monto que el SGSSS deja de gastar en el tratamiento de un paciente no contagiado debido a que las pruebas NAT resultaron positivas cuando la serología convencional había resultado negativa, asumiendo costos base de tratamiento y pruebas. Los costos de la atención médica de un paciente tipo infectado con VHB, VHC o VIH fueron extraídos de la literatura y adaptados para Colombia. Sus valores se expresan en pesos corrientes de 2017.

Tabla 7. Costo incremental de implementar pruebas NAT en el SGSSS

Costo total de implementar pruebas NAT [a]	Costos ahorrados por agregar pruebas NAT a serología convencional [b]	Costo incremental de implementar pruebas NAT [a - b]
\$34,988,196,300	\$84,520,773,689	-\$49,532,577,389

Tabla 8. AVAC ganados por implementar pruebas NAT en el SGSSS

ITT	AVAC promedio anual por paciente no infectado debido al resultado de las pruebas NAT* [a]	Unidades positivas adicionales detectadas con pruebas NAT por año [b]	AVAC ganados por implementar pruebas NAT* [a x b x 20]	AVAC ganados anualmente por implementar pruebas NAT [a x b]
VHB	0.20	56.41	225.63	11.28
VHC	0.10	521.76	1043.53	52.18
VIH	0.15	42.31	126.92	6.35
Total	0.45		1396.07	69.80

* AVAC anual para paciente infectado con VHB es 0.8, con VHC es 0.9 y con VIH es 0.85. AVAC ganados corresponde a la diferencia entre 1 (por no adquirir la infección) y los AVAC que aportaría si hubiese adquirido la infección (mencionados al inicio para cada infección). Se multiplican por 20 años que es lo que se acumularía en el horizonte temporal. Tomado del artículo de Marshalls, 2004 (tabla 2).

Tabla 9. Razón incremental de costo-efectividad de implementar pruebas NAT en el SGSSS

Costo incremental de implementar pruebas NAT [a]	Total de AVAC ganados por implementar pruebas NAT [b]	RICE por AVAC de implementar pruebas NAT [a/b]
-\$49,532,577,389	1396.07	-\$35,480,021

Los resultados muestran que la estrategia actual (serología sola) es dominada por la nueva (serología + NAT). Se ahorrarían \$35.480.021 por cada AVAC que se gane al implementar las pruebas NAT, comparado con realizar la serología sola. Así, adicionar pruebas NAT individuales al tamizaje serológico de VHB, VHC y VIH resulta en una alternativa altamente costo-útil en Colombia, por cuanto es menos costosa y más efectiva que el tamizaje actual solo.

Luego de realizar el análisis de estática comparativa se procedió a estimar el modelo analítico de decisión descrito en la sección 2.5.1. Este modelo incluye árbol de decisión.

Igual que lo evidencia el análisis de estática comparativa, el ACU muestra que, en Colombia, el tamizaje de VHB, VHC y VIH mediante la combinación de marcadores serológicos y pruebas NAT es altamente costo-útil. Esto implica que la adición de pruebas NAT al tamizaje es menos costosa y más efectiva. En la Tabla 10 se muestran estos resultados.

Tabla 10. Análisis de costo-utilidad. Resultados del caso base

Alternativas	Costos estimados	Costo incremental	No. AVAC ganados*	No. Incremental AVAC ganados	RICE (costo/AVAC ganado)
Serología	\$167,282,382,870	-	15114.57	-	-
Serología + pruebas NAT	\$117,490,885,532	-\$49,532,577,389	16510.64	1396.07	-\$35,480,021

* El total de AVAC ganados en el horizonte temporal se calcula como el producto entre los AVAC promedio anuales por paciente no infectado y la duración del horizonte temporal (20años).

La RICE para la alternativa de serología más pruebas NAT es de -\$35.480.021. Es decir, este es el recurso que se ahorraría al ganar un año de vida ajustado por calidad en el país. De acuerdo con estos resultados, es altamente costo-útil implementar pruebas NAT para la detección biomolecular los virus considerados, más aún cuando esta estrategia ha demostrado mayor sensibilidad y una reducción significativa del periodo ventana, y, como se observa en el presente estudio, el número de casos de ITT.

3.2. Análisis de sensibilidad

Para todos los parámetros del modelo se realizó un análisis de sensibilidad univariado (determinístico) empleando los valores extremos reportados en la literatura (2) y en los informes del MSPS. Con ello se buscaba establecer los parámetros que tienen mayor influencia en la RICE.

Los resultados de este análisis muestran que los parámetros más influyentes en la RICE son, precisamente, la efectividad de las pruebas NAT (en términos del número incremental de AVAC ganados), el costo del tamizaje adicionando pruebas NAT, el costo del tratamiento y el porcentaje de pacientes infectados que requieren tratamiento. En concreto, estas variables explican casi toda la variabilidad de las estimaciones del caso base. En el análisis de sensibilidad se incluyeron varias alternativas: variación en el costo de las pruebas, variación en el costo del tratamiento y variación en el porcentaje de pacientes infectados que requerirán tratamiento. Los resultados muestran que la adición de las pruebas NAT es una estrategia altamente costo-efectiva en todos

los escenarios modelados. Ver archivo de Excel anexo.

En dos de los escenarios modelados la estrategia actual no fue dominada por la nueva. Cuando se tienen costos mínimos de tratamiento, costos base de las pruebas y solo un porcentaje de pacientes infectados requiriendo tratamiento (2,5% para VHB y 52% para VHC), la RICE es de \$8.068.796 por AVAC ganado. La RICE se incrementa a \$10.700.624 por AVAC ganado cuando además se incluyen costos máximos de las pruebas (manteniendo costos mínimos del tratamiento y los mismos porcentajes de pacientes requiriendo tratamiento). En cualquiera de estos dos escenarios, la RICE sigue estando por debajo del PIB per cápita para Colombia, siendo el umbral de costo-efectividad de 3 veces este valor.

También se realizó un análisis de sensibilidad con la alternativa NAT minipool. Los resultados sugieren que las pruebas NAT en minipool tienen una efectividad considerablemente más baja que la alternativa individual (ahorro de \$1.326.166 por AVAC ganado), y que las variaciones debidas a sus precios son menos elásticas para la alternativa de minipool. Es así que, aunque esta alternativa sigue mostrando alta costo-efectividad, la misma es considerablemente menor, como para descartar su uso.

4. Discusión y conclusiones

La estrategia de agregar pruebas NAT individuales al tamizaje serológico de marcadores para VHB, VHC y VIH ha demostrado la reducción del periodo ventana, y una mejor sensibilidad y especificidad para la detección de estos agentes patógenos en donaciones de sangre. Para un análisis económico más profundo, sería válido incluir otros supuestos como la utilización de estas pruebas para la definición (confirmación) del estatus infeccioso del donante, lo cual se convierte en ahorros económicos por la eliminación de repeticiones de pruebas serológicas y la eliminación (o sustitución) de las pruebas confirmatorias actuales en donaciones reactivas, y ahorros sociales por las detecciones tempranas de estos donantes que se podrían remitir inmediatamente al sistema de salud para que reciban tratamiento apropiado y oportuno, y en este sentido, se interviene la cadena de transmisión de cada una de las infecciones de interés. También se podría incluir el análisis de las unidades que dejan de incinerarse por falsos positivos del tamizaje actual y que tienen resultados negativos frente al tamizaje con NAT, significando más unidades de componentes sanguíneos disponibles en el inventario, menos costos de incineración y su consecuente impacto ambiental.

Ahora bien, bajo los supuestos presentados a lo largo de este ACU, se evidencia que la adición de pruebas NAT para VIH, VHB y VHC al tamizaje actual de las donaciones de sangre, es una alternativa altamente costo-útil en Colombia, siendo más efectiva y menos costosa que el uso de la serología sola. De hecho, el análisis de sensibilidad determinístico muestra que estos resultados se mantienen aun cuando se tengan variaciones en la efectividad y los costos de las pruebas NAT y del tratamiento de los pacientes infectados. Como lo muestra el análisis de sensibilidad, una disminución sustancial de los precios del tratamiento disminuiría el ahorro mostrado en el caso base, pero mantendría la costo-utilidad de su utilización. Al respecto, en Colombia ya se han hecho procesos de negociación y compra de insumos, específicamente en los medicamentos para el tratamiento de la infección por VHC, que pueden modificar cuantitativamente, pero no cualitativamente, los resultados de esta evaluación.

En relación con el uso de la alternativa NAT minipool, los resultados del análisis de sensibilidad evidenciaron que es considerablemente menos costo-efectiva que NAT individual. Los estudios sobre el tema han mostrado que esta alternativa solo puede llegar a tener una efectividad próxima

a la de las pruebas individuales si, y solo si, la cantidad de muestras incluidas en el pool es suficientemente pequeña, pero, en tal caso los costos se incrementarían a un mayor ritmo que la efectividad, de modo que el incremento en efectividad no justifica el efecto provocado por el incremento del precio. Por el contrario, un incremento del número de muestras distintas procesadas en el pool pueden reducir costos, pero la dilución por combinación reducirá considerablemente la eficiencia de la prueba. Eso implica que la disminución de los precios no justifica el efecto provocado por el incremento de la efectividad.

En la actualidad las pruebas NAT en donaciones de sangre solo las realiza un centro de referencia en Colombia, bajo la estrategia de minipool, y, tal como se ha referenciado, esta estrategia –comparada con la estrategia de tamizaje NAT individual- puede reducir la sensibilidad y especificidad de la tecnología debido a la dilución de muestras.

Los resultados de este ACU para Colombia son contrarios a los reportados en las evaluaciones similares realizadas en Estados Unidos (1), Zimbabue (4) y Suecia (17) que han utilizado el mismo modelo analítico y han extraído datos clínicos de la literatura internacional. Las divergencias en los resultados de estas evaluaciones obedecen a las marcadas diferencias de las prevalencias, e incidencias, de infección por VHB, VHC y VIH en la población donante de estos países, lo cual se traduce en que la dinámica del proceso de selección de donantes sea de distintas calidades. Así mismo, las diferencias de resultados también obedecen a las diferencias en las dinámicas regulatorias y la madurez de los sistemas de sangre propios de cada contexto. Adicionalmente, más allá de su potencial costo-efectivo o costo-útil, en todas las evaluaciones se recomienda agregar pruebas NAT individuales al tamizaje serológico, puesto que se pondera con mayor peso las ganancias que ofrecen las pruebas NAT en términos de la seguridad de los hemocomponentes transfundidos.

Con base en la evidencia de costo-utilidad reportada en esta EE parece razonable adicionar las pruebas NAT para VIH, VHB y VHC al tamizaje actual de las donaciones de sangre destinada a transfusión. Especialmente, si se tiene en cuenta que la implementación de una tecnología sanitaria no puede obedecer exclusivamente a criterios económicos, sino que también debe estar guiada por criterios clínicos, éticos y sociales, puesto que, más allá de los costos ahorrados por aquellas infecciones evitadas en los receptores de sangre, en el SGSSS debe primar la calidad de vida que perderían aquellas personas que resultaran infectadas por un resultado falso-negativo del tamizaje serológico.

Referencias bibliográficas

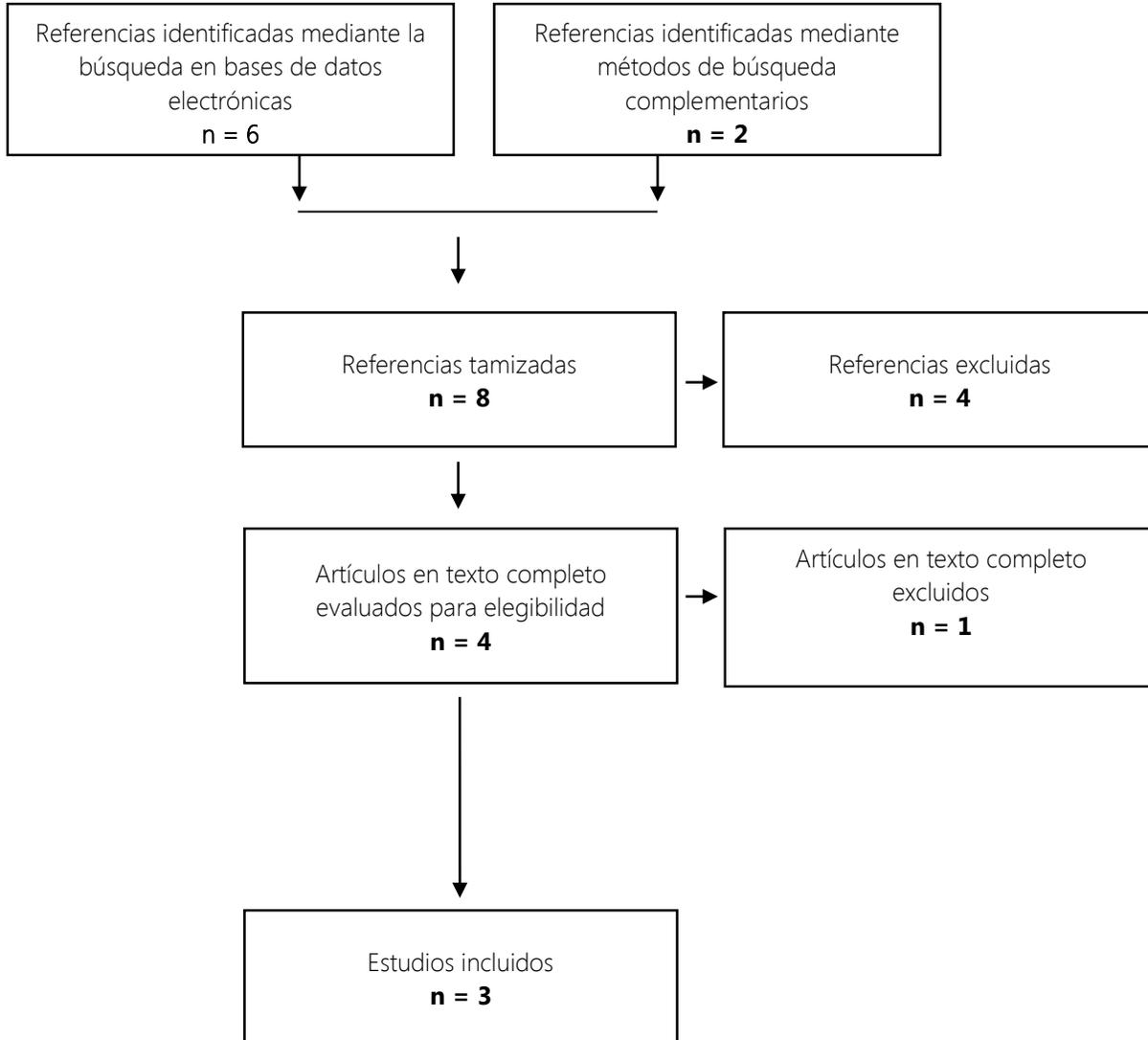
1. Marshall D, Kleinman S, Wong J, AuBuchon J, Grima D, Kulin N, et al. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sanguinis*. 2004;86(1):28-40. doi: 10.1111/j.0042-9007.2004.00379.x.
2. Instituto Nacional de Salud, Dirección Redes en Salud Pública, Coordinación Red Nacional de Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión. Informe Nacional de Gestión Red Bancos de Sangre y Servicios de Transfusión 2016. Bogotá D.C.: 2017.
3. González-Díez R. NAT y seguridad de la transfusión sanguínea. *Gac Méd Méx*. 2004;140(Supl. 3):S86-9.
4. Mafirakureva N, Mapako T, Khoza S, Emmanuel J, Marowa L, Mvere D, et al. Cost effectiveness of adding nucleic acid testing to hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus screening of blood donations in Zimbabwe. *Transfusion*. 2016;00:1-11. doi:10.1111/trf.13858.
5. Villanueva M. Experiencia de la prueba de NAT en el banco de sangre del Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F. *Rev Mex Med Tran*. 2009;2(Supl. 1):S69-S71.
6. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Informe de Respuesta Rápida N° 37: Evaluación de técnicas de amplificación de ácido nucleico (NAT) para detección de VIH y Hepatitis C en bancos de sangre. Buenos Aires: IECS; 2004.
7. Busch M, Glynn S, Stramer S, Strong M, Caglioti S, Wright D, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion*. 2005;45(2):254-264.
8. Kleinman S, Busch M. Assessing the impact of HBV NAT on window period reduction and residual risk. *Journal of Clinical Virology*. 2006;36(Suppl. 1):S23-S29.
9. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico para la elaboración de Evaluaciones Económicas en Salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
10. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual Metodológico de Participación y Deliberación. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
11. Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Vernazza P, Estrada V, Van Lunzen J. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2014 March 3-6 ; Boston, Massachusetts.

12. Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N, et al. Final results of the HPTN 052 randomized controlled trial: antiretroviral therapy prevents HIV transmission. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(Suppl 4): 15. doi: 10.7448/IAS.18.5.20482.
13. Chatterjee K, Agarwal N, Coshic P, Borgohain M, Chakroborty S. Sensitivity of individual and mini-pool nucleic acid testing assessed by dilution of hepatitis B nucleic acid testing yield samples. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):26–8. doi: 10.4103/0973-6247.126684.
14. Shyamala, V, Nucleic Acid Technology (NAT) testing for blood screening: impact of individual donation and Mini Pool – NAT testing on analytical sensitivity, screening sensitivity and clinical sensitivity. *ISBT Science Series.* 2014,9(2):315–24. doi: 10.1111/voxs.12106.
15. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Evaluación de técnicas de amplificación de ácido nucleico (NAT) para detección de VIH y Hepatitis C en bancos de sangre. Informe de Respuesta Rápida N° 37. Buenos Aires, Argentina: IECS, 2004.
16. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Sally C, Wright DJ et al. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid- amplification testing. *N Engl J Med.* 2004;351(8):760-8. doi: 10.1056/NEJMoa040085.
17. Davidson T, Ekeremo B, Gaines H, Lesko B, Åkerlind B. The cost-effectiveness of introducing nucleic acid testing to test for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among blood donors in Sweden. *Transfusion.* 2011;51(2):421-9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02877.x.
18. Mapako T, Janssen M, Mvere D, et al. Impact of using different blood donor subpopulations and models on the estimation of transfusion transmission residual risk of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in Zimbabwe. *Transfusion.* 2016;56(6 pt 2):1520-8.
19. Kleinman S, Busch M, Korelitz J, et al. The incidence/window period model and its use to assess the risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *Transfus Med Rev.* 1997;11:155-72.
20. Glynn S, Kleinman S, Wright D, Busch M. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion.* 2002;42:966-72.
21. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ: The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med.* 1996;334:1685-90.

22. Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Panamericana de la Salud. Riesgo residual de VIH 1 y 2 en bancos de sangre seleccionados, Colombia, 2011-2013. Informe SSR6. Bogotá, D.C.: MSPS, OPS; 2016.
23. Malua CM, Rosero CD. Costos médicos directos del diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis C, como coinfección a pacientes VIH en Colombia [tesis de maestría]. Bogotá, D.C.: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A); 2015. 74 p.
24. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes 3rd edition. Oxford University Press; 2005.

Anexos

Anexo 1. Búsqueda de literatura económica



Anexo 2. Resumen de los estudios seleccionados

Autor/año	Título	Tipo de modelo	Conclusiones
Marshall D, Kleinman S, Wong J, AuBuchon J, Grima D, Kulin N, et al. / 2004	Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States	Modelo analítico de decisión combinado que incluye árbol de decisión y Markov	La costo-efectividad de agregar el tamizaje con pruebas NAT está fuera del rango típico para la mayoría de las intervenciones de atención médica, pero no para las medidas de seguridad sanguínea establecidas.
Mafirakureva N, Mapako T, Khoza S, Emmanuel JC, Marowa L, Mvere D, et al. / 2016	Cost effectiveness of adding nucleic acid testing to hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus screening of blood donations in Zimbabwe	Modelo analítico de decisión combinado que incluye árbol de decisión y Markov	Aunque la introducción de NAT podría mejorar aún más la seguridad del suministro de sangre, la evidencia actual sugiere que no se puede considerar rentable. La reducción de los costos de prueba para NAT a través del reclutamiento eficiente de donantes, la negociación del precio de los reactivos y el uso eficiente de la tecnología mejorará la rentabilidad.
Davidson T, Ekermo B, Gaines H, Lesko B, Åkerlind B. / 2011	The cost-effectiveness of introducing nucleic acid testing to test for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among blood donors in Sweden	Modelo analítico de decisión combinado que incluye árbol de decisión y Markov	El uso de pruebas NAT individuales para realizar pruebas diagnósticas de VHB, el VHC y el VIH entre los donantes de sangre conduce a razones de costo-efectividad que van más allá de lo que generalmente se considera costo-efectivo. La razón principal de esto es que con los métodos actuales, los riesgos de transmisión del virus son muy bajos en Suecia.

Anexo 3. Estimaciones para NAT individual. Documento de Excel con 17 hojas de cálculos y resultados.

Anexo 4. Estimaciones para NAT minipool. Documento de Excel con 7 hojas de cálculos y resultados.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)