

Procedimiento de Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de
Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica



64.

Evaluación económica de las pruebas diagnósticas en Microbiología Clínica

Editores

Emilia Cercenado Mansilla
Rafael Cantón Moreno

Coordinador

David Navarro Ortega

Autores

Concepción Gimeno Cardona
Elia Gómez García de la Pedrosa
José Leiva León
David Navarro Ortega
José Luis Pérez Sáenz



ISBN: 978-84-09-04516-7

EDITORES:

Emilia Cercenado Mansilla. Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Rafael Cantón Moreno, Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.

SUGERENCIA DE CITACIÓN:

Gimeno Cardona C, Gómez E, Leiva J, Navarro D, Pérez Sáenz JL. Evaluación económica de las pruebas diagnósticas en Microbiología Clínica. 2018. 64. Navarro D (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2018.

AVISO:

Reservados todos los derechos. Los documentos SEIMC o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos, almacenados, transmitidos, distribuidos, comunicados públicamente o transformados mediante ningún medio o sistema sin la previa autorización de sus responsables, salvo excepción prevista por la ley. Cualquier publicación secundaria debe referenciarse incluyendo “Este documento ha sido elaborado por la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) y su contenido puede encontrarse en la página web www.seimc.org”

Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de
Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

Editores:

Emilia Cercenado Mansilla
Rafael Cantón Moreno

64. Evaluación económica de las pruebas diagnósticas en Microbiología Clínica. 2018

Coordinador:

David Navarro Ortega¹

Autores:

Concepción Gimeno Cardona²
Elia Gómez García de la Pedrosa³
José Leiva León⁴
David Navarro Ortega¹
José Luis Pérez Sáenz⁵



¹Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia; ²Servicio de Microbiología, Hospital General, Valencia; ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; ⁴Servicio de Microbiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona; ⁵Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

INDICE DE CONTENIDOS

1.	Introducción.....	6
2.	Conceptos básicos en la evaluación económica de tecnología sanitaria (ETS).....	7
	2.1. Fundamentos y objetivos de la ETS.....	7
	2.2. Metodología.....	8
	2.2.1. Definición de objetivos y alcance.....	10
	2.2.2. Perspectiva.....	10
	2.2.3. Comparador(es).....	10
	2.2.4. Tipos de ETS.....	10
	2.2.4.1. Análisis coste-utilidad (ACU).....	10
	2.2.4.2. Análisis coste-efectividad (ACE).....	10
	2.2.4.3. Análisis coste-beneficio (ACB).....	11
	2.2.5. Fuentes de datos de eficacia/efectividad.....	11
	2.2.6. Descripción y asignación de costes.....	12
	2.2.6.1 Costes por sección.....	15
	2.2.6.2. Coste estándar: unidades relativas de valor (URV).....	15
	2.2.6.3. Costes instrumentales.....	19
	2.2.6.4. Costes por proceso: grupos relacionados con el diagnóstico (GRD).....	19
	2.2.7. Medida de los resultados en salud.....	19
	2.2.8. Horizonte temporal.....	20
	2.2.9. Tasa de descuento.....	20
	2.2.10. Presentación y análisis de los resultados.....	20
	2.2.10.1. Plano de coste-efectividad.....	20
	2.2.10.2. La curva de aceptabilidad a pagar.....	22
	2.2.11. Análisis de sensibilidad.....	22
3.	Construcción de modelos en estudios de ETS (modelización).....	22
	3.1. Modelos basados en árboles de decisión.....	23
	3.2. Modelos de estados de transición.....	24
4.	Estudios de evaluación económica de métodos de diagnóstico microbiológico.....	24
	4.1 Estudios de evaluación económica del uso de la tecnología MALDI-TOF (<i>matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry</i>) en el laboratorio de Microbiología.....	24
	4.1.1. Estudios de análisis de costes.....	25
	4.1.2. Estudios de coste-efectividad (utilidad).....	27
	4.2. Estudios de evaluación económica del uso de pruebas microbiológicas en el lugar de atención del paciente (POC: <i>point of care</i>).....	27
	4.2.1. Ventajas e inconvenientes de las POCs desde la perspectiva de la evaluación de tecnologías sanitarias.....	27
	4.2.2. Metodología de las POCs.....	28
	4.2.3. Evaluación económica de las POCs.....	28
	4.2.3.1. Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i>	29
	4.2.3.2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).....	30
	4.2.3.3. Tuberculosis.....	35
5.	Bibliografía.....	35
	5.1. General sobre estudios de ETS.....	35
	5.2. Estudios de ETS en Microbiología Clínica.....	36

DOCUMENTOS TÉCNICOS

PNT-EE-01. Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI-TOF.
PNT-EE-02. Estudio de evaluación de tecnología sanitaria.

Acrónimos/Siglas	Significado
ACB	Análisis de Coste-Beneficio
ACE	Análisis Coste-Efectividad
ACU	Análisis Coste-Utilidad
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AMC	Análisis de Minimización de Costes
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVG	Años de Vida Ganados
CART	<i>Classification and Regression Trees</i>
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
CHEERS	<i>Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards</i>
EQ-5D	EuroQol-5D
ETS	Evaluación de Tecnología por Técnicas Sanitarias
GRD	Grupos Relacionados con el Diagnóstico
IGP	Indicadores de Gestión Precio
MALDI-TOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence (UK)</i>
PIB	Producto Interior Bruto
POC	<i>Point of Care</i>
PRODIM	Programas de Optimización de uso de Pruebas Diagnósticas Microbiológicas
RD	Real Decreto
QALY	<i>Quality Adjusted Life Year</i>
RCEI	Razón Incremental de Coste-Efectividad
RCUI	Razón Incremental de Coste-Utilidad
SF-6D	<i>Short-Form Six-Dimension</i>
SIE	Sistema de Información Económica
URV	Unidades Relativas de Valor

1. INTRODUCCIÓN

El laboratorio de Microbiología Clínica vive en la actualidad agitado por el advenimiento incesante de nuevas pruebas diagnósticas, algunas basadas en tecnologías que nos eran ajenas hasta hace poco, como la espectrometría de masas (MALDI-TOF MS), la secuenciación masiva (*deep sequencing*) o la hibridación *in situ* con sondas fluorescentes y otras que refinan procedimientos en uso desde hace muchos años, tales como la PCR en tiempo real en sus distintas modalidades analíticas, o la PCR digital, técnica con una enorme sensibilidad y precisión que elude el uso de calibradores para cuantificar ácidos nucleicos microbianos. En especial, la introducción de nuevas técnicas moleculares, cuyas prestaciones diagnósticas exceden en muchos casos las de procedimientos clásicos tales como la detección de antígenos microbianos o los cultivos convencionales, nos permiten enfocar el diagnóstico de un proceso infeccioso desde una perspectiva sindrómica (técnicas multiplex), hacerlo con extrema rapidez e incluso al margen del laboratorio convencional (técnicas en el lugar de atención del paciente o *point of care*). A nadie le cabe duda de que la incorporación de estas nuevas tecnologías en los laboratorios de Microbiología ha mejorado sustancialmente sus capacidades diagnósticas. Sin embargo, ¿han hecho lo propio en el manejo clínico-terapéutico de los pacientes? mucho nos tememos que este extremo no ha sido suficientemente contrastado, y en muchas ocasiones ni siquiera investigado en una amplia variedad de escenarios clínicos. Decía Raymond Bartlett, pionero de la Microbiología Clínica tal cual la entendemos en la actualidad, a mediados de la década de los 70 del siglo XX: “nuestras capacidades técnicas exceden en mucho nuestras habilidades de aplicarlas eficazmente para solventar problemas médicos”; decía también que el laboratorio de Microbiología se enfrenta a una plétora de información académica y a una presión insistente en llevar a cabo análisis exhaustivos, caros y potencialmente irrelevantes desde una perspectiva clínica. La magnitud del problema a que aludía Bartlett se ha incrementado notablemente en nuestros días.

La implementación de tecnologías emergentes ha incrementado los costes en que incurren nuestros laboratorios, lo que resulta especialmente gravoso.

en una coyuntura económica como la actual: cambiante, impredecible, frecuentemente contractiva, que merma o amenaza con hacerlo, los recursos materiales y humanos disponibles. Hoy, más que nunca, es imperativo gestionar diligentemente los recursos en el laboratorio, de ningún modo privando a los pacientes de los beneficios que el uso de las nuevas tecnologías podrían suponerles, sino a través del empleo adecuado de las pruebas a nuestro alcance, la racionalización de los algoritmos diagnósticos y la optimación de los flujos de trabajo (*lean microbiology*). Se trata de conciliar el acceso de los ciudadanos a aquellos avances diagnósticos que puedan procurar una mejora en su salud con la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios públicos.

En este contexto surgen los denominados programas de optimación de uso de pruebas diagnósticas microbiológicas (PRODIM o *Diagnostic stewardship*), que, simplificando, persiguen establecer cuál es la prueba (o algoritmo) adecuada (o) para el diagnóstico de una enfermedad concreta; pero no sólo desde una perspectiva analítica, que usualmente considera parámetros relacionados intrínsecamente con la propia prueba (sensibilidad, especificidad, precisión, coste unitario...) o con su incardinación en el laboratorio (factibilidad de inserción en las dinámicas de trabajo), sino también desde otros enfoques, tales como su impacto en el manejo clínico de los pacientes (supervivencia, la reducción de la estancia hospitalaria, años de vida ajustados por calidad, costes asociados al uso de antimicrobianos...) y en última instancia, holísticamente, en el Sistema de Salud.

En el año 2012 se publica el Real Decreto (RD) 16/2012 de 20 de abril, en el que se señala la necesidad de instruir estudios de evaluación económica para las tecnologías sanitarias (ETS), entre las que se incluyen las pruebas diagnósticas, en línea con el Real Decreto (RD) (RD 9/2011 del 19 de agosto) (RD 9/2011), que ya apuntaba a que el criterio de coste-efectividad había de ser un requisito oficial para negociar el precio y financiación de los medicamentos. A diferencia de las intervenciones terapéuticas, sin embargo, las pruebas de diagnóstico microbiológico rara vez mejoran por sí

mismas los resultados en salud. Los resultados de estas pruebas guían las decisiones terapéuticas, que incluyen una amplia variedad de acciones y procesos médicos, que en última instancia determinan la evolución clínica del paciente.

Recientemente (mayo de 2017), el Consejo y Parlamento Europeo aprobaron el nuevo Reglamento Europeo 2017/74640 que rige y regula la comercialización de las pruebas de diagnóstico *in vitro* en los países de la Unión Europea (UE), que estipula un periodo de implantación de cinco años, hasta su efectividad plena con fecha de 26 de mayo de 2022. De acuerdo con este reglamento, para que una prueba diagnóstica obtenga el marcado CE, y consiguientemente pueda ser comercializada en la UE, es necesario acreditar que dicha prueba es científicamente válida, es decir que se adecua técnicamente a la exigencia diagnóstica que pretende resolver, documentar sus características analíticas intrínsecas (veracidad-sesgo, precisión-repetibilidad y reproducibilidad-exactitud, límites de detección y cuantificación, rango de medida, linealidad), especificar los requerimientos preanalíticos (recogida y manipulación de la muestra, interferencias en la medición por sustancias exógenas y endógenas) para su ejecución y detallar sus prestaciones clínicas en términos de sensibilidad y especificidad diagnósticas, valores predictivo positivo y negativo tomando en consideración la prevalencia de la enfermedad en cuestión, cociente de verosimilitud y los valores previstos en poblaciones sanas y enfermas. Este Reglamento legisla la necesidad de realizar estudios (ensayos) con un plan definido que incluya la justificación, los objetivos, el diseño, la metodología, la supervisión, las consideraciones estadísticas, la organización y su desarrollo con el fin de demostrar o confirmar la validez científica, el funcionamiento analítico y, en su caso, el impacto clínico del producto de diagnóstico *in vitro*. Estos ensayos deben ser autorizados por los respectivos comités clínicos (o comités éticos) y adaptarse a las normativas de buena práctica clínica de confidencialidad de los datos.

Si bien este documento no incorpora exigencias en materia de evaluación económica del impacto de la implantación de las pruebas diagnósticas en un escenario clínico concreto, recomienda que sean los estados miembros de la UE los que determinen los criterios de cómo llevarlos a cabo. En España, el

Ministerio de Sanidad a través de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (<http://www.redets.msssi.gob.es/home.htm>) o la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS (<https://www.aemps.gob.es/productosSanitarios/inVitro/home.htm>).

La colisión entre la autonomía del microbiólogo para incorporar nuevas pruebas, a menudo muy gravosas en su catálogo de prestaciones, y las limitaciones en los presupuestos que nos son asignados es un hecho incontrovertible, de modo que la implementación de aquéllas debe apoyarse en un análisis de evaluación económica favorable y en el coste-oportunidad de la intervención (coste de la inversión de los recursos disponibles, en una oportunidad económica, a costa de las inversiones alternativas disponibles, o también el valor de la mejor opción no realizada). La evaluación económica de las pruebas de diagnóstico de laboratorio ya no es una veleidad, sino una necesidad.

El presente documento ha sido elaborado por Microbiólogos, no por “economistas de la salud”, para ser leído por Microbiólogos, así que en modo alguno persigue ser academicista, sólo pretende introducir a sus lectores en el conocimiento de las herramientas básicas para evaluar desde una perspectiva “economicista” los ensayos diagnósticos de que disponemos y dispondremos en el futuro inmediato, con aplicaciones prácticas para su mejor entendimiento.

2. CONCEPTOS BÁSICOS EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TECNOLOGÍA SANITARIA (ETS)

2.1. FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS DE LA ETS

¿En qué términos medimos el impacto económico de las pruebas microbiológicas o algoritmos diagnósticos? Conviene aclarar primero el significado de los siguientes términos, que a menudo se emplean indistintamente, de forma errónea.

La **eficacia** de una prueba de laboratorio mide la capacidad de ésta para diagnosticar una enfermedad concreta en una población definida, en condi-

ciones ideales (controladas), a menudo en el marco de ensayos clínicos. Se establece de forma experimental y tiene validez universal. Los experimentos a través de los cuales se determina la eficacia de una prueba diagnóstica evalúan el desempeño de ésta en grupos “test” (presencia de la enfermedad que se pretende diagnosticar) y “control” (ausencia de la enfermedad) preseleccionados.

La **efectividad**, sin embargo, se refiere a las prestaciones diagnósticas de una prueba concreta en la “vida real”, en la práctica asistencial diaria, en condiciones que frecuentemente difieren de las que resultarían óptimas para su uso. Este parámetro no tiene pues validez universal.

El concepto **eficiencia**, al contrario que los dos anteriores, incorpora una vertiente económica. En salud, **eficiencia** alude a la consecución de un objetivo sanitario concreto a un coste mínimo; por tanto, trata de la relación entre los beneficios que aporta una prueba diagnóstica y los costes que ocasiona su implantación. Habitualmente, cuando aludimos a la eficiencia de un proceso, nos referimos a su perfil **técnico**: un procedimiento se considera técnicamente eficiente cuando la máxima mejora posible en los resultados se obtiene a partir de unos recursos dados, y es ineficiente si el mismo o mejor resultado puede conseguirse con una menor cantidad de recursos. A su vez, la denominada eficiencia distributiva no sólo tiene en cuenta la eficiencia productiva, sino también la eficiencia con que estos resultados se distribuyen en la comunidad, con objeto de maximizar el bienestar social.

Por último, el término **disponibilidad** se refiere a la capacidad económica y logística del ente financiador para incorporar la nueva prueba de manera sistemática en los algoritmos diagnósticos del laboratorio.

En esencia, los estudios de ETS persiguen establecer cuál es la mejor opción (menor coste/mayor beneficio), entre las disponibles, para resolver un problema concreto, y tienen como objeto último fundamentar la asignación de recursos de acuerdo con prioridades previamente definidas en los planes estratégicos de salud. Tal y como se ilustra en la tabla 1, los estudios de ETS prototípicos comparan dos o más alternativas en términos de coste, impacto en la salud o ambos. No es el caso de los estudios denominados genéricamente de evaluación económica parcial, que no lo hacen, y entre los que se incluyen los estudios de descripción de costes, o de coste-consecuencia o los análisis de costes.

2.1.METODOLOGÍA

El esquema que seguiremos para detallar el modo en que se deben llevar a cabo los estudios de ETS es esencialmente el basado en dominios, tal y como se representa en la tabla 2.

Tabla 1. Tipos de estudios de evaluación de tecnología sanitaria

		Se analizan costes y resultados (consecuencias)	
		No	Sí
Comparación de dos o más alternativas	No	Descripción de costes Descripción de resultados	Descripción de costes y de resultados
	Sí	Análisis de costes Evaluación de efectividad o eficacia	Evaluación económica

Tabla 2. Lista de verificación CHEERS* para estudios de evaluación diagnóstica de pruebas (algoritmos) diagnóstico(a)s

Título y Resumen	
1. Título	Indicar que se trata de un estudio de ETS (tipo) y las intervenciones que se comparan
2. Resumen	Resumen estructurado: objetivos, perspectiva, entorno, métodos, resultados caso de referencia e incertidumbres y conclusiones
Introducción	
3. Antecedentes y objetivos	Describir el contexto, formular con claridad la cuestión que se estudia y su relevancia para el Sistema de Salud
Métodos	
4. Población de estudio	Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes del grupo de (o subgrupos) de estudio (base o referencia) y cómo fueron seleccionados
5. Entorno del estudio	Describir las características del entorno en que se tomará la decisión
6. Perspectiva	Indicar cuál es la perspectiva del estudio (ente financiador/sociedad/paciente/facultativo) y los costes relacionados. Detallar separadamente si se incluyen varias
7. Intervenciones comparadas	Describir las estrategias que se comparan, indicar si el comparador es la intervención en uso más común (referencia), y los criterios para elegir las intervenciones comparadas
8. Tipo de estudio económico	Describir el tipo de estudio (coste-beneficio/coste-utilidad/coste-efectividad/minimización de costes) y razonar la elección
9. Horizonte temporal	Indicar el tiempo en el que se computarán costes y beneficios
10. Tasa de descuento para costes y beneficios	Indicar la tasa que se aplica y justificar por qué
11. Datos de eficacia/efectividad	Detallar las fuentes de datos. En caso de que sean meta-análisis o revisiones sistemáticas, analizar críticamente los diseños y métodos empleados.
12. Imputación de costes	Indicar la procedencia de los datos sobre costes sanitarios y justificar su pertinencia. Indicar si se computan costes no sanitarios. Si es el caso, detallar los métodos de valoración y las fuentes utilizadas para su cómputo. Indicar el año (base) para el que se efectúan los cálculos
13. Modelización	Si se utilizan técnicas de modelización indicar cuál, y el porqué de la elección, describir los parámetros y variables empleados con su valor medio, desviación estándar/intervalo de confianza y su distribución estadística, e indicar las asunciones (supuestos) consideradas
14. Medida de los resultados	Si se utiliza AVAC indicar el cuestionario elegido. Si no son EQ-5D o SF-6D justificar por qué y detallar el método alternativo. Si no se emplean AVAC justificar por qué. En los estudios de coste-efectividad justificar el indicador empleado (si no son AVG)
15. Presentación de resultados	Análisis separado de costes y beneficios en salud incrementales. Razón coste-resultado en salud incremental comparando las estrategias evaluadas. Indicar desviación estándar o intervalo de confianza del 75% de costes, impacto en salud y razón coste-resultado incremental
16. Análisis de incertidumbre	Llevar a cabo un análisis de sensibilidad (determinístico uni o multivariante y de valores extremos): describir los parámetros, estructura y elecciones metodológicas.
17. Transferibilidad de los resultados	Indicar el ámbito en que los resultados presentados son relevantes
18. Discusión y conclusiones	Justificar las conclusiones, discutir las limitaciones del estudio, y la posible generalización de las conclusiones
19. Financiación	Indicar las fuentes de financiación y el papel del financiador en el diseño del estudio, la descripción de resultados y la obtención de conclusiones
20. Conflicto de intereses	Indicar los posibles conflictos de intereses de los autores

*CHEERS: Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards; AVAC: años de vida ajustados por calidad; EQ-5D (Euro-Qol-5D) y SF-6D (Short-Form Six-Dimension): cuestionarios de medición de la calidad de vida relacionada con la salud; AVG: años de vida ganados.

2.2.1 Definición de objetivos y alcance

El estudio de ETS debe establecer en primer lugar y con claridad cuál es su objetivo primario (la pregunta a la que se pretende responder). En Microbiología Clínica la pregunta suele ser si una prueba diagnóstica innovadora, cuyo coste frecuentemente excede el de otras ya disponibles, debe o no ser asumida por el ente financiador (Sistema de Salud) y, consecuentemente incluida en el catálogo de servicios.

El estudio de ETS debe definir con precisión la población en que se evaluará la prueba, especialmente las características clínicas y demográficas de los pacientes, sus co-morbididades, el entorno asistencial en que se practicará (hospitalario/comunitario), y los resultados que se estiman de interés (*outcomes*). Naturalmente, los resultados de la ETS únicamente serán aplicables a esa población.

2.2.2. Perspectiva

Los beneficios y costes que deben ser considerados en los estudios de ETS dependerán de la perspectiva de análisis que adopte el investigador (perspectiva de la sociedad, del paciente, del sistema de salud o del facultativo). La elección de una u otra perspectiva de análisis es crucial en el diseño de una evaluación económica y explica la existencia de discrepancias en relación con la disposición de financiar distintas intervenciones. Si bien en un escenario ideal debería primar la perspectiva del paciente y de la sociedad, incluyendo todos los costes o beneficios sin importar quién los asume, no es ése siempre el caso en la vida real, toda vez que el principal destinatario de los estudios de ETS suele ser el financiador, es decir la Gerencia del Departamento o Área de salud y, en última instancia, el Sistema de Salud tributario. La perspectiva del financiador es el beneficio incremental en salud obtenido a través de la implementación de la tecnología que se evalúa frente al (los) comparador (es) y los costes en que incurre el sistema al poner aquélla a disposición de los usuarios.

2.2.3 Comparador(es)

Los estudios de ETS son análisis comparativos y por tanto tienen por objeto evaluar las prestaciones diagnósticas, el coste y el impacto en la salud (beneficio o utilidad) de la prueba evaluada en relación con la de otra u otras en uso. Como norma

general, el comparador deberá ser la(s) prueba(s) diagnóstica(s) utilizada(s) en la práctica clínica habitual para la población objeto de estudio, que no ha de ser necesariamente la que se tiene por referencia. La elección correcta del comparador es clave para que los resultados del análisis sean útiles para decidir si se invierte o no en la nueva prueba.

2.2.4 Tipos de ETS

Existen dos categorías de estudios de ETS, aquellos en los que el efecto de la intervención evaluada (uso de una nueva prueba diagnóstica) se mide en unidades monetarias (**análisis de coste-beneficio**) y aquellos otros en que se hace en unidades no monetarias (**análisis de coste-utilidad, de coste-efectividad** y una variante de este último, **los estudios de minimización de costes**) (**Figura 1**). Por tanto, el uso del término coste-efectividad para referirse genéricamente a cualquier tipo de evaluación económica en el ámbito de la salud debe ser desterrado.

2.2.4.1 Análisis Coste-Utilidad (ACU)

El coste-utilidad de una intervención diagnóstica, terapéutica o preventiva es la relación que existe entre el coste de la intervención y el beneficio que ésta consigue ("utilidad"), medido en una unidad común que considera la calidad de vida como los años vividos con salud plena salud o años de vida potencialmente perdidos. La unidad más utilizada para medir beneficios en los ACU son los años de vida ajustados por calidad (AVACs o QALYs- *quality adjusted life year*-), como se detalla más adelante.

2.2.4.2. Análisis coste-efectividad (ACE)

El coste-efectividad de una intervención en salud es la relación que existe entre el coste de la intervención y una medida relevante de su efecto. El coste se refiere al recurso gastado en la intervención, por lo general en términos monetarios. La medida de los efectos depende de la intervención que se considere. En este tipo de análisis se utilizan unidades de medida "naturales", parámetros relacionados con el proceso en el que se pretende incidir; éstas pueden ser "unidades clínicas intermedias (por ejemplo, reducción de la carga viral del virus de la hepatitis C tras el inicio del tratamiento específico), unidades genéricas (por ejemplo, número de casos de infección por el papilomavirus humano utilizando distintas técnicas de cribado),

o unidades de resultado final (muertes evitadas o años de vida ganados-AVG-). Cuando los datos en que se fundamenta el análisis provengan de un ensayo clínico o estudio observacional, las variables primarias (*primary end-points*) son las medidas de elección. El **análisis de minimización de costes** (AMC) es una variante de ACE que se utiliza cuando las prestaciones diagnósticas y el impacto en salud de la prueba y el comparador son similares.

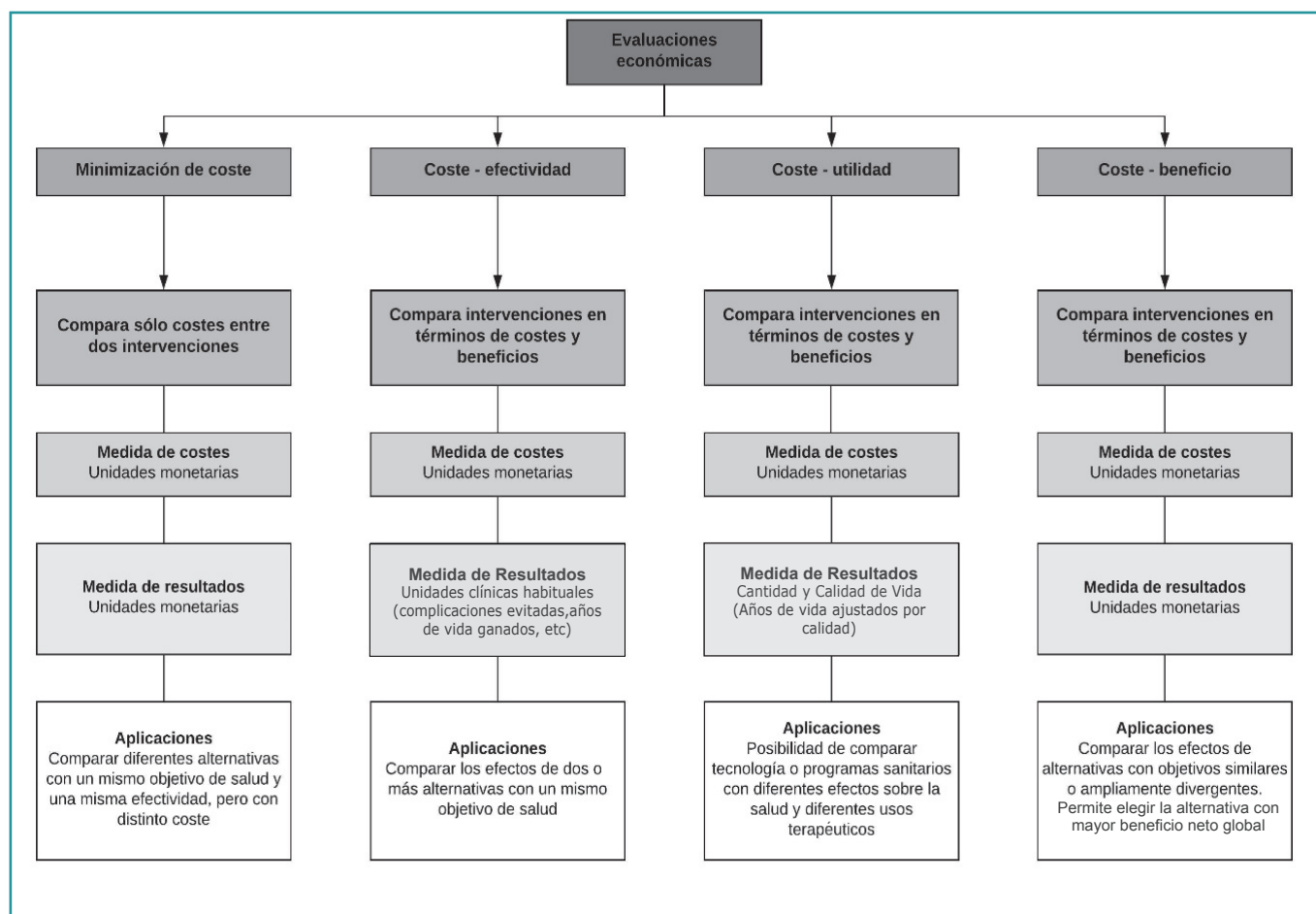
2.2.4.3. Análisis coste-beneficio (ACB)

En este tipo de análisis tanto los costes como los beneficios se expresan en unidades monetarias. Puesto que beneficios clínicos se “traducen” en dinero, el “umbral de decisión” es simple: la alternativa que proporcione un mayor “beneficio neto” será la dominante. Existen varios métodos para asignar un valor monetario a los beneficios en salud: capital humano, preferencias reveladas y disposición de pago o valoraciones de contingencia, cuyo conocimiento escapan al propósito de este texto. La valoración monetaria precisa de los efectos de las intervenciones comparadas sobre la salud no es

fácil, de modo que este tipo de estudios suele complementar los análisis ACU o ACE.

Los análisis de coste-efectividad son los que con mayor frecuencia se practican en el ámbito de la Microbiología Clínica, por la aparente simplicidad de vincular resultados clínicos a la práctica de una prueba diagnóstica concreta, y dada la dificultad de cuantificar monetariamente el efecto de la implantación de ésta sobre la salud (coste-beneficio) o de estimar los años de vida ajustados por calidad (coste-utilidad) cuando el impacto que pudiera derivarse del uso de una prueba diagnóstica determinada tenga que ser evaluado poco después de su uso. No obstante, algunas agencias como el NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence* en el Reino Unido) han publicado trabajos en los que se evalúa la aplicación de la espectrometría de masas y de técnicas de biología molecular para el diagnóstico precoz de bacteriemias y fungemias midiendo los resultados en AVAC.

Figura 1. Tipos de estudios de evaluación de tecnología sanitarias



2.2.5. Fuentes de datos de eficacia/efectividad

Con carácter general, los estudios de ETS pueden categorizarse según la fuente de datos en que se han basado. Las evaluaciones provenientes de **fuentes primarias** son aquellas en las que el análisis económico se basa en datos individuales de pacientes reclutados en ensayos clínicos aleatorizados o incluidos en estudios observacionales, en los que además de medir el beneficio clínico (eficacia o efectividad) se calculan los costes vinculados a las alternativas comparadas. Las evaluaciones económicas de ensayos clínicos, denominados estudios *piggyback*, maximizan la validez interna del estudio, pero la validez externa de éste es cuestionable (generan un uso de recursos y consecuentemente de costes alejados de la práctica clínica habitual).

Los estudios de evaluación económica de **fuentes secundarias** se basan en datos agregados de diferentes fuentes de información: ensayos clínicos, estudios epidemiológicos, bases de datos, revisiones de la literatura, meta-análisis, opinión de expertos, y a menudo requieren la construcción de modelos matemáticos (tal y como se detalla más adelante) que permiten estructurar y sintetizar de forma clara tanto la evidencia clínica, como las consecuencias económicas del uso de una tecnología sanitaria concreta.

Los estudios de ETS en Microbiología Clínica se basan en datos de eficacia (prestaciones diagnósticas en poblaciones pre-seleccionadas con base en criterios a menudo restrictivos, en ocasiones en el marco de un ensayo clínico) o de efectividad (experiencia en la “vida real”, en la práctica clínica diaria); ambos son complementarios. Es habitual que únicamente se disponga de datos de eficacia, en particular cuando se evalúan técnicas de reciente introducción en el mercado. Si el análisis ha de basarse en datos de eficacia, hay que detallar con la mayor precisión posible los pormenores del diseño de los estudios (alternativas diagnósticas comparadas, etc.) y sus resultados. La evidencia disponible ha de ser revisada sistemáticamente utilizando métodos de búsqueda de información en bases de datos (MEDLINE, EMBASE, *Web of Science* and *the Cochrane Database of Systematic Reviews*), con criterios previamente definidos (las palabras clave empleadas, la fecha de la búsqueda, trabajos inicialmente seleccionados y rechazados y por qué). Es necesario también graduar la solidez científica de los datos a que se ha accedido (revistas

de prestigio con evaluación por pares, etc.). Aunque es preferible el empleo de datos provenientes de ensayos clínicos aleatorizados, los derivados de estudios observacionales de buena calidad son aceptables.

Se recomienda la realización de un meta-análisis cuando se disponga de un número suficiente de estudios llevados a cabo con una metodología homogénea, comparadores similares y con medidas de eficacia/efectividad asimilables. Si no existen estudios en los que las alternativas se hayan comparado entre sí, pero los hay en que éstas se hayan comparado con una tercera, pueden llevarse a cabo estudios de comparación indirecta. Cuando no se disponga de datos de efectividad, pueden emplearse técnicas de modelización apropiadas siempre que se detallen con claridad el modo en que se ha construido el modelo (modelos de árboles de decisiones, modelos de Markov, modelos epidemiológicos, métodos de regresión, métodos bayesianos, modelos de simulación de eventos discretos), tal y como se indica más adelante.

2.2.6. Descripción y asignación de costes

La implantación de modelos de gestión empresarial en los hospitales ha conllevado que la tendencia natural a incrementar el número, calidad y rapidez de los análisis de los laboratorios de Microbiología esté cada vez más condicionada a criterios de eficiencia. El papel de los laboratorios clínicos en la toma de decisiones clínicas es clave. Esta importancia no es tan solo cuantitativa y cualitativa, también tiene unas implicaciones en los costes. En un estudio reciente al respecto en el entorno hospitalario, los costes de laboratorio en relación con el total del gasto por hospitalización alcanzan el 6% en los pacientes quirúrgicos y el 9% en los pacientes médicos. Para conseguir una eficiencia máxima en la utilización de los recursos en el laboratorio clínico es obligatorio disponer de una información sobre los costes, la calidad y la adecuación. Si bien los estudios sobre la calidad en el laboratorio clínico son abundantes, no ocurre lo mismo con la información sobre los costes o con la adecuación. Es evidente que esta información resulta de gran utilidad para la gestión y planificación interna de los laboratorios

Disponemos desde hace tiempo de información sobre los gastos globales de los distintos servicios, incluido el Servicio de Microbiología. Sin embargo,

sólo en algunas Comunidades Autónomas y de forma distinta y parcial, se conocen con mayor o menor precisión los costes individuales de cada una de las pruebas analíticas, tanto en términos absolutos como en términos relativos. Parece claro que su difusión entre médicos y clientes puede influir en los hábitos de solicitud de pruebas complementarias y probablemente disminuir los costes o adecuarlos consiguiendo máxima eficiencia.

Los costes totales del laboratorio son fácilmente identificables y ello da lugar a que, en muchos casos, los esfuerzos en la reducción del gasto hospitalario se concentren en ellos. El conocimiento del gasto total del laboratorio en reactivos y personal es fácil, aunque el hospital no tenga una gestión económica moderna, completa y de calidad y ante la necesidad de reducir los costes, es fácil intentar los recortes en los laboratorios, a veces en exceso, con concursos de reactivos donde la parte económica “pesa” mucho y creyendo las gerencias que este mínimo ahorro es la panacea de la disminución del gasto hospitalario. Esto puede llevar, incluso, a que se usen reactivos no técnicamente adecuados, que condicionan repeticiones excesivas de las determinaciones o al sobreuso de técnicas de confirmación, que al final no hacen más que aumentar el gasto en reactivos, el mayor consumo en tiempo técnico y la disminución de la calidad de los resultados del laboratorio.

Todos sabemos que los gastos de Microbiología aumentan y que por muchos esfuerzos que hagamos para contenerlos, sólo concienciando o presionando con la parte punitiva de los acuerdos de gestión, no es fácil su contención y menos su disminución. Por lo tanto, es útil preguntarnos sobre las causas de este aumento y qué factores contribuyen a ello. El aumento del gasto no equivale necesariamente a despilfarro, interesa separar aquel que supone una mejor calidad y un mayor valor para la toma de las decisiones clínicas, del gasto que es fruto de una utilización inadecuada y que no mejora las decisiones clínicas. Es decir, el gasto aumenta porque también aumenta la oferta de técnicas cada vez más rápidas y fiables y por otro hay cambios en los costes por determinación. No es lo mismo dar un resultado utilizando una inmunocromatografía que con una PCR. Es claro que la sensibilidad diagnóstica no es la misma y el precio tampoco. Este aumento de coste está justificado sólo con peticiones clínicas adecuadas. También

debemos reconocer que el que existan cambios en los gastos de un laboratorio pueden ser al alza o a la baja, ya que no todos los gastos del laboratorio aumentan o lo hacen en la misma proporción. Pero para poder conocer todos estos cambios debemos conocer los costes del centro. Se reconoce que un laboratorio es competitivo cuando ofrece una información valiosa y de calidad al clínico solicitante a un coste adecuado. Sin información de los costes difícilmente podremos valorar si somos competitivos. A los Servicios/Unidades de Microbiología Clínica les interesa conocer los costes para calcular la productividad, establecer los presupuestos, decidir sobre los precios y la facturación, evaluar opciones de una inversión en tecnología, y asignar los recursos humanos de una forma adecuada.

En economía, el **coste** es el valor monetario total en que se incurre para el ejercicio de una actividad destinada a la producción de un bien o un servicio, de modo que el coste de un recurso es la cantidad total del recurso consumido multiplicado por el valor monetario de una unidad de dicho recurso para un periodo fijado. Conviene diferenciarlo del **gasto**, que se refiere exclusivamente al valor monetario de los bienes y servicios adquiridos para llevar a cabo esa actividad productiva concreta.

En un estudio de ETS la medición precisa de los costes que generan las intervenciones que se comparan es crucial. Con ese fin, es necesario en primera instancia definir qué tipo de costes serán medidos, mostrar separadamente los precios o costes unitarios de los recursos empleados, y detallar y justificar la fuente de los datos para las asignaciones de costes (frecuentemente de la contabilidad analítica de los centros-Sistemas de Información y Gestión económica-SIGE-, precios públicos, publicaciones oficiales, tarifas aplicadas a los contratos de prestaciones de servicios del Sistema de Salud, etc.). Es perentorio evitar contabilizaciones dobles de un mismo recurso. Deberán imputarse únicamente los costes pertinentes relacionados con cada alternativa; para identificarlos resulta útil descomponer los procesos de producción en cada una de las actividades que los conforman (flujogramas).

Según el ámbito en que se producen, los costes se clasifican en **sanitarios**, que se relacionan directamente con la práctica de la prueba diagnóstica y con el impacto que los resultados de ésta tienen en la evolución del paciente, y **no sanitarios**, que reper-

cuten exclusivamente en el paciente (por ejemplo, tiempo invertido en llegar al hospital para la toma de muestras, recursos consumidos por el transporte al sitio de análisis o la angustia que genera la espera de un resultado (estos últimos son “intangibles”). Los costes no sanitarios no suelen computarse en los estudios de ETS.

Distinguimos igualmente entre costes **fijos**, que son imputables con anterioridad a la práctica de la prueba, y que por tanto no varían en relación con la magnitud de la actividad diagnóstica, (el coste de personal, el coste la amortización de la tecnología propiedad de la entidad, etc.), y costes **variables**, que se incrementan proporcionalmente al nivel de la actividad (por ejemplo, los derivados de la adquisición de reactivos o de material fungible, piezas de recambio de los instrumentos, agua y electricidad, entre otros).

Según el modo en que se imputan, distinguimos entre **costes directos e indirectos**. Los primeros se vinculan específicamente con la prueba diagnóstica que se pretende evaluar: el precio unitario de la prueba, los costes derivados de la adquisición del aparataje accesorio necesario y del material fungible para su realización. Los costes directos son comúnmente variables (precio unitario de la prueba), pero pueden también ser fijos (amortización de tecnología y los contratos de mantenimiento de determinados aparatos que no pueden adjudicarse a una prueba concreta). El coste directo propio (global) de una prueba diagnóstica es el cociente de la suma de todos los costes directos en que incurre dicha prueba durante el proceso de su producción y el número de determinaciones practicadas en un período de tiempo. La cifra del denominador puede ser el número de pruebas informadas (facturables), o, preferiblemente, el número “real” de pruebas practicadas, incluyendo controles, calibraciones, o repeticiones para confirmar o refutar resultados aberrantes o inesperados. La imputación directa de costes siempre genera estimaciones más precisas, reproducibles y comparables.

Los indirectos, son costes compartidos, que no pueden vincularse con una prueba concreta (por ejemplo, material de extracción y los fungibles utilizados tanto para las peticiones como para los informes). Éstos deben ser imputados de una forma “equitativa” entre las pruebas que contribuyan a generarlos, o bien de forma lineal, es decir, dividiendo su cuantía entre el total de productos. La cifra ha-

llada sería una cantidad fija para todos ellos que se sumaría al coste directo de cada uno de ellos, o de forma proporcional, hallando la relación entre el total de los costes directos y el total de los indirectos, aumentando el coste directo de cada prueba según el porcentaje obtenido.

Resulta práctico agrupar los costes según su origen:

a) Coste de personal: facultativo, técnico, administrativo y auxiliar. Para su cálculo se deben tener en cuenta: **(i)** el salario bruto, que incluye la cuota de la Seguridad Social y patronales, pagas extras, antigüedad y complementos, y **(ii)** únicamente el tiempo real imputable a la realización de la prueba.

b) Reactivos y fungibles específicos de la prueba (test, calibradores, controles, soluciones de lavado, etc.). La mayoría son costes directos, si bien otros son indirectos por ser compartidos para la práctica de varias pruebas. No es fácil averiguar el coste real de las pruebas de diagnóstico microbiológico (coste unitario o coste por kit), toda vez que esta información no se publica de forma reglada con un precio de referencia, como sucede con los medicamentos. Además, el precio unitario de las pruebas microbiológicas depende en última instancia del proceso de compra, que varía ampliamente según la Comunidad Autónoma que se considere, e incluso en una misma Comunidad Autónoma, según la institución. Un mismo producto puede tener un coste unitario diferente dependiendo de si la compra ha sido directa, por concurso, con precio pactado con la industria, o vinculada a modelos que supeditan el precio de los reactivos a la cantidad que se consume o a la amortización de equipos (acuerdos de riesgo compartido, etc.). Otro factor que condiciona que no haya uniformidad en los precios de las pruebas diagnósticas es que, en muchas ocasiones, el pago a los proveedores se realiza a largo plazo. También es una fuente de variabilidad que se consideren o no en los cálculos de costes las repeticiones de las pruebas o el número de pruebas consumidas para la validación interna (controles) o externa (controles de calidad externos).

c) Costes estructurales: agua, electricidad, correo, teléfono, seguridad, cocina, comedor, lavandería, lencería, limpieza, costes de administración y servicios generales, suministros, almacén, etc., son costes indirectos del servicio que la institución debe repartir por asignación o mediante coeficientes de reparto.

d) **Fungibles generales:** material de extracciones, papelería, aseo. Tienen el carácter de costes indirectos.

e) **Costes de mantenimiento de la tecnología** (piezas, coste del personal de mantenimiento contratado a una empresa externa). Deben ser tratados como costes indirectos, del mismo modo que los fungibles genéricos de una determinada plataforma analítica, y son imputables a las pruebas realizadas en éste. El mantenimiento propio de la entidad (fontaneros, electricistas incluso electromedicina) se contabilizaría dentro de los costes estructurales.

f) **Costes de amortización de la tecnología.** Se trata de costes indirectos imputables a las pruebas que se practican en el aparato en cuestión, y por lo tanto deben ser repercutidos de forma equitativa sobre aquéllas. Se considera que la tasa de amortización anual es del 20% del valor total. En el caso de la “cesión por consumo” el coste suele ir repercutido desde la casa proveedora sobre los mismos fungibles que ésta suministra.

Los costes que deben ser imputados en un estudio de ETS dependen de la perspectiva de análisis que se elija (ente financiador vs. paciente o sociedad) y del horizonte temporal fijado, que dependerá del tipo de enfermedad (aguda vs. crónica).

El punto de partida de toda contabilidad de costes es la contabilidad general del laboratorio. Así pues, lo primero es identificar los centros de responsabilidad, como aquellas unidades diferenciadas que realizan una actividad y en la que hay un responsable. El centro de responsabilidad se corresponderá, por tanto, con una unidad de producción que realiza un servicio y que en el laboratorio asimilaremos normalmente a unas secciones o unidades. En el laboratorio clínico, la contabilidad de costes aspirará a obtener los costes por determinación. Pero podemos tener costes por determinación según sección, según prueba (estándar o instrumental) y asimismo podemos agrupar los costes de laboratorio según patología o proceso. Como mínimo hay cuatro opciones posibles:

- Costes por sección
- Coste estándar (Unidades Relativas de Valor)
- Costes instrumentales
- Costes por proceso (GRDs)

Elegir entre cada una de ellas dependerá de la información disponible y de los resultados que ne-

cesitamos obtener para tomar las decisiones adecuadas.

2.2.6.1. Costes por sección

En este caso, el objetivo es conocer y evaluar los costes unitarios y totales por sección. Para ello hay que tener muy claro qué recursos, tanto de equipamiento, reactivos y de personal corresponden a cada sección. Además, hay que saber la actividad realizada por esa sección. Es muy importante pues conocer esta relación coste/actividad. Lo ideal sería que hubiese pocos gastos con una gran actividad. Eso es lo conveniente, pero no siempre es posible. Depende de muchos factores, entre ellos el de la elección de una tecnología a precio razonable, lo más automatizada posible para no tener mucho coste de personal y con equipos ya casi amortizados o de fácil amortización. Es necesario conocer los costes de los servicios comunes de apoyo, preanalítica común, administración. Hay que identificarlos y establecer un criterio adecuado de imputación, que puede ser el del número de las determinaciones realizadas por la sección, también conocido como «unidades de obra». Así pues, así se conoce el coste total de la sección y al dividir por la actividad de la misma, conoceremos, el coste por determinación. Estos datos nos pueden ayudar a conocer las variaciones a lo largo del tiempo; sin embargo, no nos identifica el tipo de prueba y por consiguiente las variaciones que se hayan producido. Para poder comparar la eficiencia relativa de un laboratorio es necesario tener información de otros laboratorios similares.

2.2.6.2. Coste estándar: unidades relativas de valor (URV)

Las unidades relativas de coste (URC, en inglés *Relative Value Units*, RVU) son factores de reparto que permiten transformar los recursos consumidos al realizar un procedimiento en coste económico imputable a ese procedimiento. En una aproximación de los costes estándar, el objetivo es obtener el coste unitario ajustando según patrones de la carga de trabajo utilizados por los distintos laboratorios. Se define el coste por tipo de prueba realizada, pero no calculando de una forma individualizada los tiempos invertidos, sino utilizando un estándar que suele ser obtenido de la medición de tiempos medios de distintos laboratorios. La carga de trabajo se obtiene mediante los estudios cronométricos en los que se mide el tiempo medio (mi-

nutos) invertido por el personal en la realización del procedimiento. Se tiene en cuenta el personal técnico y del facultativo, es decir aquél personal que está directamente implicado en la realización de la técnica (determinación) de la que pretendemos conocer su coste. El cálculo del tiempo asignado a cada prueba y los costes de personal correspondientes permiten estimar el coste unitario por tipo de determinación y comparar la productividad relativa de un laboratorio con otro.

Hay distintos sistemas que reflejan la medida de la carga de trabajo, uno de los más conocidos es el *Canadian Workload Measurement System*, que se aplicó en Canadá y en los EE.UU. El del *College of American Pathologists* (desde 1973). En Gales se desarrolló el WELCAN (*Welsh Workload Measurement System*), un sistema similar al canadiense. En España hay experiencias y grupos de trabajo que han tratado de reproducir esta aproximación, como el proyecto SIGNO, SEDIGLAC, SEQC. En 1993 el *College of American Pathologists* consideró el sistema de medida de la carga de trabajo como obsoleto. Las causas fueron las dificultades en la adaptación ante la rapidez del cambio tecnológico, en la validación de las unidades relativas de valor, y en la aplicación correcta en cada laboratorio para la medida de la productividad (organización interna). Este método no contempla conexiones on line, tubo primario, código de barras, validaciones automáticas, control calidad, investigación, docencia y formación continuada. Aún con esas dificultades, las URV son útiles en aquellos centros de responsabilidad donde la unidad de producción es muy variada, como ocurre con los laboratorios, radiología, quirófanos, etc. Las URV son un instrumento que relaciona los esfuerzos de trabajo y consumo de *inputs* en un centro de responsabilidad con los *outputs* del mismo, son útiles para medir la carga de trabajo, los costes o la productividad y se obtienen por microcostes: estimación por los expertos del consumo de mano de obra, materiales y equipos y dependen de la técnica empleada. Esta dependencia de la técnica empleada las hace útiles para comparar los costes de los métodos y plantear la introducción de nuevas metodologías, para realizar las determinaciones o para realizar el cambio de una metodología por otra, ya que tienen en cuenta no sólo el coste de los reactivos para realizar una determinación, sino también el tiempo que le cuesta al facultativo y al técnico (medido en costes según su sueldo).

Para poder calcular los costes debe estar habilitado un sistema de contabilidad a partir del coste real del centro de actividad y de la actividad realizada en el mismo periodo de tiempo. Estos sistemas de costes se emplean, con algunas variaciones, en todas las comunidades autónomas (COAN, MIC, SCS, SIE, SIGNO). Por ejemplo, en la Comunidad Valenciana, es el Sistema de Información Económica (SIE) el que aporta el conocimiento sobre la transformación de recursos en productos (la llamada "función de producción").

La suma de estos costes da lugar a un **coste total** de funcionamiento que se reparte entre las actividades producidas, obteniendo así los costes unitarios de cada actividad (en términos económicos, "precios" o Indicadores de Gestión Precio (IGP). El SIE no incluye los costes de inversiones y amortización del equipamiento de forma rutinaria, aunque podrían incorporarse en un futuro. Para mejorar la comparabilidad entre centros, en el cálculo de los costes unitarios se excluye el coste de prestaciones (prótesis, transporte sanitario y conciertos).

La unidad organizativa básica en el SIE se denomina **centro de actividad** (en nuestro caso el Servicio/Unidad de Microbiología) y se define con los criterios siguientes:

- (i) Homogeneidad económica y operativa (actividad similar), de forma que sea posible identificar uno o varios procedimientos evaluables en cada uno.
- (ii) Un responsable a su frente, aunque pueda serlo simultáneamente de varios centros de actividad.
- (iii) Concentración física de los medios materiales y humanos. Un servicio hospitalario puede estar formado por uno o varios centros de actividad. Por ejemplo, un servicio con actividad de hospitalización y de consultas externas estará formado por dos centros de actividad. Una Unidad de Microbiología de un hospital que dependa de otro Servicio o Unidad de Microbiología de otro hospital, también puede desglosarse en dos centros de actividad.

Para obtener el coste total de un centro de actividad se le asignan los siguientes costes (orígenes de coste, en terminología del SIE) mediante afectación directa o reparto:

- Coste del personal facultativo.
- Coste del personal sanitario no facultativo.
- Coste del personal no sanitario.

- Consumo de material sanitario.
- Consumo de material no sanitario
- Consumo de productos farmacéuticos.
- Servicios exteriores: agua, combustible, electricidad, limpieza, seguridad...

Con la división del coste total de funcionamiento entre las actividades producidas, el SIE permite obtener los costes unitarios para grandes bloques de productos intermedios, como el coste por dieta servida, por limpieza de un metro cuadrado, por minuto de quirófano utilizado y por estancia hospitalaria, por determinación de laboratorio, entre otros.

Cuando un centro de actividad realiza varios procedimientos, como sucede con las exploraciones diagnósticas o intervenciones terapéuticas de los servicios hospitalarios, una forma eficiente de calcular el coste unitario de cada procedimiento (una radiografía simple de tórax, una determinación de glucosa, un hemograma, un examen directo de orina, etc.) es elaborar el **catálogo de las actividades de cada centro**, y asignar a cada actividad un factor que permita repartir proporcionalmente entre ellas el coste total.

Los catálogos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos se desarrollan para cada especialidad y normalizan la declaración de actividad de los servicios hospitalarios y permiten una aproximación al coste unitario de cada procedimiento en especialidades como Bioquímica Hematología, Microbiología, Rehabilitación y Medicina Física, Medicina Nuclear y otras.

Los catálogos se refieren a los procedimientos relacionados directamente con el trabajo asistencial de la especialidad. Otras actividades no estrictamente asistenciales (como la docencia pre y post-graduada, la investigación y el desarrollo, el control de suministros, la distribución de personal, la participación en comisiones hospitalarias, o la evaluación de técnicas y el control de calidad), aunque imprescindibles para el buen funcionamiento del servicio y para proporcionar atenciones altamente cualificadas, no pueden incluirse fácilmente puesto que los tiempos de dedicación son extremadamente variables.

Sin embargo, el coste total del servicio comprende también los costes de estas actividades no asistenciales, que por lo tanto quedan distribuidos entre los costes unitarios de cada procedimiento inclui-

do en el catálogo. Un catálogo no es una relación estática en el tiempo, sino que tiene un periodo de vigencia y precisará modificaciones en función de los avances científicos y técnicos, y de las posibilidades de asignar de forma automatizada a cada episodio clínico las prestaciones realizadas.

Este hecho dinámico es muy útil para conocer costes, pero también hace que sea necesaria la creación de un grupo de expertos de la especialidad (también dinámico en su composición, para aportar así distintos puntos de vista) que actualicen el catálogo de servicio /pruebas con cierta periodicidad. Los catálogos de Microbiología deben ser definidos por un grupo de expertos mediante consenso, y sus componentes más habituales son el tiempo de dedicación de facultativos y técnicos (u otra medida de aproximación a la carga de trabajo), y el material fungible consumido. A partir de la selección de un procedimiento de referencia (en general, el solicitado más frecuentemente) se construye la escala de URV, que indica para cada procedimiento cuántas veces cuesta más que el procedimiento de referencia. El procedimiento que se utiliza como referencia, asignándosele el valor URV 1, suele ser el urinocultivo.

El resultado final permite concluir que si un procedimiento A equivale a una URV y un procedimiento B a dos URV, en condiciones normales de realización el procedimiento B cuesta el doble que el A. La escala de URV se construye mediante una serie de variables que se consideran significativas para el coste. Las variables que la componen deben cumplir las siguientes condiciones:

- a) Ser el conjunto mínimo de las variables explicativas del coste para cada procedimiento
- b) Tener efecto discriminante entre procedimientos.
- c) Que la disponibilidad de datos facilite la asignación de valores a las variables.
- d) Que su variación a lo largo del tiempo sea homogénea en todos los centros.

De acuerdo con estos criterios, los componentes más habituales de la escala de URV son:

- 1) Tiempo de dedicación de los recursos humanos directamente relacionados con el procedimiento: se refiere al personal propio del centro de actividad, sin incluir el personal de contratos de servicio. El tiempo abarca los preparativos para la actividad, la propia actividad, el mantenimiento y reparaciones,

la vigilancia técnica y la elaboración del informe correspondiente. En el caso de intervención directa sobre el paciente, se incluye también el tiempo de entrada y salida del paciente, la preparación necesaria y la limpieza y montaje de los accesorios utilizados. El coste de la dedicación del personal está representado en la escala por los siguientes conceptos retributivos anuales: sueldo base, complemento de destino, complemento específico y pagas extras; no se incluyen otras retribuciones variables, como los trienios.

2) Costes del material fungible y los reactivos necesarios para la realización del procedimiento. En la construcción de la escala no es posible utilizar como variables las inversiones y la amortización del equipamiento, debido a que este componente depende de la antigüedad de los equipos y a que el SIE no recoge de modo rutinario esta información. Al elaborar el listado del catálogo es posible reflejar aquellas circunstancias que pueden producir una variación significativa en el coste unitario del procedimiento. Los tipos de URV pueden estar relacionados con la forma de solicitar las pruebas (vía urgente / vía normal), si se realizan en puertas de urgencias, si se trata de pacientes ambulatorios o ingresados, u otras circunstancias. Siempre que se considere que existe repercusión significativa en el coste unitario, podrían asignarse URV distintas para el mismo procedimiento en función de la vía, lugar de petición o modo de realización. El grupo de consenso debe fijar el ámbito de la versión inicial del catálogo teniendo en cuenta estos factores.

La asignación de tiempos de dedicación de los recursos humanos en el laboratorio de Microbiología se basa en el análisis del estudio microbiológico, definido como el conjunto de determinaciones que llevan a un resultado, expresado mediante el informe microbiológico. La determinación se define como cualquier procedimiento físico, químico o biológico que conduce a un resultado. Un examen directo de muestra, un cultivo microbiológico o un estudio serológico pueden estar compuestos por una o varias determinaciones.

En las determinaciones que componen un estudio microbiológico se diferencian:

a) Determinaciones constantes: todas aquellas determinaciones que se hacen siempre, independientemente del resultado positivo o negativo.

b) Determinaciones variables: determinaciones adicionales u opcionales en función del resultado de otras. Por ejemplo, las que se realizan cuando se sospecha que un cultivo es positivo. Se consideran determinaciones variables de un estudio microbiológico las no incluidas como determinaciones constantes en la asignación de tiempos de dedicación del personal a cada uno. A efectos de cuantificación de la actividad, las determinaciones variables se deben declarar de forma independiente en su apartado correspondiente. Por ejemplo, supongamos que para obtener un resultado un laboratorio realiza un urocultivo y una tinción Gram sobre la misma muestra de orina. Como entre las determinaciones constantes del urocultivo no está incluida la tinción de Gram, este último se debe consignar aparte.

Se pueden emplear las siguientes definiciones de tiempo de dedicación de los recursos humanos a cada estudio. Se define como tiempo técnico el tiempo expresado en minutos, dedicado por el personal de enfermería, técnico de laboratorio, administrativo o personal auxiliar a la realización de un estudio microbiológico. El término tiempo técnico tiene en cuenta la manipulación inicial y el análisis de la(s) muestra(s), el mantenimiento y reparaciones realizadas por el personal del servicio (no el de contratos de servicio), la limpieza de los utensilios, la vigilancia técnica y la elaboración del informe. No se incluyen los tiempos de espera durante el proceso de realización de la técnica. En el caso de intervención directa sobre el paciente, se incluye también el tiempo de entrada y salida del paciente, la preparación necesaria y la limpieza y montaje de los accesorios utilizados. Normalmente se decide excluir de la asignación de tiempos las tareas generales realizadas por el personal administrativo y auxiliar puesto que, aunque imprescindibles para el correcto funcionamiento de un laboratorio de Microbiología, resulta difícil asignarles un tiempo de dedicación a cada estudio.

Las actividades identificadas como propias del personal facultativo son las siguientes:

- Revisión del volante la petición de estudio microbiológico.
- Revisión de la historia clínica y los antecedentes microbiológicos.
- Supervisión de las determinaciones que componen el estudio.

- Realización de las determinaciones.
- Visión, lectura e interpretación de los resultados.
- Escritura (en su caso), y firma y/o validación informática del informe de resultados.
- Aviso de resultados y atención posterior al peticionario /salud pública.

Lo más sencillo es asignar los códigos del catálogo a cada prueba o determinación en el sistema informático. El sistema informático del laboratorio de forma automática puede informar en una hoja Excel el número de determinaciones y las URV asignadas. El coste final del laboratorio es el numerador y el divisor el número de URVs totales. Así se conoce el valor de la URV y pueden compararse los distintos laboratorios. La utilización de las URVs para introducir una nueva tecnología puede desprenderse de lo que cuesta una URV en un centro u otro según la tecnología que hayan aplicado. Aunque, como ya se ha indicado, eso se consigue actualizando el catálogo a las nuevas tecnologías.

2.2.6.3. Costes instrumentales

Mediante una aproximación de los costes instrumentales, se intenta calcular el coste unitario por cada determinación según instrumento en cada laboratorio.

Para ello se requiere detallar el conjunto de los costes (personal, reactivos, fungibles, amortización y mantenimiento) que se relacionan con el instrumento. De esta forma se puede comparar en el tiempo los cambios en el coste unitario por tipo de determinación, así como valorar las inversiones en nuevos instrumentos.

2.2.6.4. Costes por proceso: grupos relacionados con el diagnóstico (GRD)

Se basa en que los laboratorios ofrecen unos productos intermedios que facilitan la obtención de un diagnóstico y un tratamiento. La medida habitual de los procesos asistenciales de la hospitalización son los Grupos Relacionados por el Diagnóstico, GRD. El objetivo de los costes por proceso es calcular lo que han costado las pruebas del laboratorio por cada GRD.

Dada la importancia del laboratorio en la actividad ambulatoria sería deseable reproducir igualmente los costes de laboratorio por proceso ambulatorio,

pero en la actualidad no existe una medida ampliamente utilizada para la actividad ambulatoria (*Ambulatory Care Groups*), así pues, solo pueden calcularse los costes de laboratorio por proceso hospitalario.

2.2.7. Medida de los resultados en salud

El objetivo primario del laboratorio de Microbiología Clínica es proveer diagnósticos rápidos y fiables que conduzcan a la toma de decisiones terapéuticas eficaces con el fin de mejorar la salud de los pacientes. En las evaluaciones de coste-utilidad se ha impuesto el uso de indicadores relacionados con los resultados percibidos por los pacientes (Calidad de Vida Relacionada con la Salud-CVRS-), en detrimento de otros relacionados con mediciones biológicas o clínicas relacionadas con la enfermedad que se pretende diagnosticar. El que se emplea con mayor frecuencia es el AVAC.

Los AVACs parten del supuesto de que la salud puede descomponerse en dos factores, la calidad de vida (Q) y la cantidad (duración) de vida (Y), por lo que cualquier estado de salud puede expresarse mediante el par (Q,Y). Dado un par Q,Y cualquiera, la utilidad (U) asociada será: $U(Q,Y)=U(Q)\times Y$. Un AVAC equivale a un año en perfecto estado de salud. Si la salud de un individuo está por debajo de este máximo, el AVAC será $<1/\text{año}$ y será de 0 si el paciente muere. Los AVAC generados por una intervención se calculan multiplicando el número de años de vida por el “peso” o “utilidad” (medida de satisfacción) asociada a la CVRS disfrutada durante ese periodo.

Las CVRS (utilidades) pueden calcularse empleando métodos directos: la escala visual analógica (los individuos ordenan los estados de salud del más al menos preferido, los señala en un segmento que se puntúa del 0 -el peor valorado- al 1 -el mejor valorado-, la compensación temporal, que mide la cantidad de vida que un individuo está dispuesto a sacrificar a cambio de una mejora en la calidad de vida, y la lotería estándar (la utilidad de un estado de salud se mide en función del riesgo de muerte que una persona está dispuesta a asumir a cambio de evitar un cierto problema de salud). Frecuentemente, sin embargo, las CVRS se infieren a partir del análisis de cuestionarios estandarizados, que caracterizan cada estado de salud particular como una determinada combinación de capacidades y niveles de gravedad. Existen varios cuestionarios

genéricos que pueden ser aplicados a grupos de población diversos tales como el *Sickness Impact Profile*, el SF-36, el EuroQol-5D (EQ)-5D o el *Health Utility Index* (HUI). Tanto el cuestionario EQ-5D (<http://www.euroqol.org>) como el SF-36 están validados en España (pueden localizarse en: <http://www.bibliopro.org/>). En los estudios de ETS se recomienda utilizar medidas de resultados clínicamente relevantes y de resultado final. En los ETS, como se ha comentado, los resultados deben estar vinculados al objetivo primario de los estudios de validación de la prueba diagnóstica a los que tengamos acceso.

2.2.8. Horizonte temporal

El horizonte temporal del análisis debe ser aquel que posibilite captar todos los efectos diferenciales de las intervenciones comparadas, tratamientos sobre la salud y los recursos empleados.

2.2.9. Tasa de descuento

La tasa de descuento o tipo de descuento o coste de capital es una medida financiera que se aplica para determinar el valor actual de un pago futuro. Así, si VA es el valor nominal esperado de una obligación con vencimiento en un tiempo dado y la tasa de descuento es d , su valor actual es VB: $VA/1+d$. La tasa de descuento que suele aplicarse en los estudios de ETS es del 3%, tanto para costes cuanto para resultados en salud. Se recomienda presentar separadamente los resultados de costes y efectos sobre la salud, con y sin descuento. La aplicación de la tasa de descuento es relevante en estudios con horizontes temporales mayores de 1 año. Eso permite comparar estudios llevados a cabo en distintos espacios temporales, en los que las tecnologías que se evalúan podrían incurrir en costes y beneficios distintos.

2.2.10. Presentación y análisis de los resultados.

2.2.10.1. Plano de coste-efectividad

Los resultados de las evaluaciones económicas de al menos dos intervenciones se expresan como un balance entre los costes y los resultados sobre la salud, lo que se denomina **razón incremental de coste-efectividad (RCEI) o coste-utilidad incremental (RCUI)**, esto es, el coste extra por unidad

de beneficio adicional que se consigue con una opción respecto a la otra, de acuerdo con el siguiente cociente:

$$RCEI = \frac{\text{Coste prueba A} - \text{Coste prueba B}}{\text{Efectividad prueba A} - \text{Efectividad prueba B}}$$

Es recomendable presentar los resultados para cada intervención comparada en forma de costes y resultados totales (brutos y netos) no descontados, antes de hacerlo agregadamente después de aplicar el descuento (cuando proceda). Será necesario presentar la desviación estándar, el intervalo de confianza al 95%, o el valor más bajo y más alto que se podría obtener en el análisis incremental de costes y beneficios y para el RCEI.

Los resultados de una evaluación económica suelen representarse gráficamente a través del plano de costo efectividad (**figura 2**); en el eje 'X' se expresa el efecto en salud obtenido y en el eje 'Y' el coste asociado. Asumiendo que el comparador (prueba diagnóstica en uso) se encuentra en el origen, podemos encontrarnos con cuatro situaciones:

- (i) la nueva prueba es más efectiva y menos costosa.
- (ii) la nueva prueba es más efectiva pero más costosa.
- (iii) la nueva prueba es menos efectiva pero menos costosa.
- (iv) la nueva prueba es menos efectiva y más costosa.

Simbolizado en puntos cardinales: NO, NE, SO y SE, respectivamente. Los cuadrantes NO y SE se denominan dominante y dominado, porque conducen claramente a la adopción (NO) o rechazo (SE) de la prueba nueva. Lamentablemente, estos escenarios no son los habituales. En cambio, en los cuadrantes NE y SO existiría un grado de incertidumbre en cuanto a si el efecto extra conseguido vale el coste adicional asociado, o si la reducción del efecto es aceptable dada la disminución de coste que se produce al practicar la nueva prueba diagnóstica. En estos casos, la elección de la prueba dependerá del grado de aceptación del incremento del coste y la ponderación de su efectividad en el contexto global del manejo del paciente.

Las autoridades sanitarias de algunos países han establecido “umbrales de aceptabilidad” para decidir si asumen o no una tecnología sanitaria concreta, de modo que, si el resultado de la evaluación económica excede este umbral, se considera que aquella no es eficiente, y por lo tanto no debería ser incorporada. El umbral de eficiencia debería estar relacionado con el valor que la sociedad asigne a un resultado en salud, de acuerdo con la disponibilidad de recursos, pero habitualmente depende del valor que asigne el financiador de la prestación sanitaria. De acuerdo con la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS, los umbrales de coste-efectividad de cada país o región, deberían estar relacionados directamente con el valor de su Producto Interior Bruto (PIB) per cápita. Una alternativa sería altamente coste-efectiva si su RCEI/RCUI está por debajo del valor del PIB per cápita; coste-efectiva si su RCEI/RCUI se encuentra entre una y tres veces su PIB

per cápita y no coste-efectiva si supera tres veces el PIB per cápita del país. La ventaja de este umbral de eficiencia es que evoluciona en la medida en que lo hace la renta del país.

En España existe un umbral de aceptabilidad oficial, basado en opiniones de expertos: 30.000 € / AVG (año de vida ganado, asimilable a AVAC). Se entiende que por debajo de esta cifra se considera eficiente la tecnología más efectiva (aunque sea más costosa) y por encima de los 120.000 € /AVG sería considerada ineficiente (un coste excesivo por la mejora adicional obtenida). En el Reino Unido, de acuerdo con el NICE, se establece el umbral de aceptabilidad entre 20.000-30.000 £ por AVAC. Por tanto, si el RCUI de una tecnología frente a sus alternativas se encontrara por encima de las 30.000 £ por AVAC, debería ser adoptada.

Figura 2. Plano de coste efectividad



2.2.10.2. La curva de aceptabilidad a pagar

Para saber si una alternativa es eficiente respecto otra valoramos la RCEI en relación con la disponibilidad a pagar por parte del ente financiador. Puesto que el RCEI es una ratio con una distribución sesgada, con objeto de minimizar la incertidumbre de los resultados se ha propuesto la estimación de **la curva de aceptabilidad a pagar**. Esta permite estimar la probabilidad de que dado un umbral de disponibilidad a pagar la nueva alternativa sea coste- efectiva. Para poder realizar este cálculo es necesario evaluar la incertidumbre de la evaluación económica mediante simulaciones (para estudios de ETS basados en fuentes primarias mediante bootstrap y para estudios fundamentados en fuentes secundarias mediante simulación de Monte Carlo de segundo orden).

2.2.11. Análisis de sensibilidad

Habitualmente, la información de que se dispone para tomar decisiones en el ámbito sanitario es incompleta, cuando no imperfecta, lo que genera incertidumbre; la magnitud de ésta ha de ser cuantificada, en la medida de lo posible, para estimar el grado de “robustez” con que se tomará la decisión. La incertidumbre acerca de un parámetro concreto suele deberse a que éste no puede ser medido en el horizonte temporal elegido, a que no existe consenso sobre cómo medirlo o a que existen divergencias entre la población en la cual se han obtenido los valores de los parámetros y la población en la cual se pretende estimar el coste-efectividad.

El análisis de sensibilidad pretende estimar el nivel de incertidumbre con objeto de inferir la “confiabilidad” de los resultados de un análisis y de qué modo pueden ésta verse afectada cuando las variables principales o las estimaciones efectuadas se modifican en un rango plausible. En estos análisis se modifican los factores sujetos a incertidumbre y se establecen los efectos de estas modificaciones en los resultados. Si la decisión final no se ve afectada al variar la magnitud de esos parámetros, puede tenerse una confianza relativa en aquélla; si, al contrario, varía drásticamente, entonces hay que formular recomendaciones con más cautela.

Los análisis de sensibilidad son determinísticos cuando se modifica el valor de una o más variables sin asociarles una distribución probabi-

lística. Se incluyen los análisis **univariantes** (se trata de variar sólo el valor de un parámetro y observar cómo afecta al resultado), **multivariantes** (se modifican simultáneamente 2 o más variables), **de extremos o escenarios** (modalidad de análisis de sensibilidad multivariante, para prever las situaciones extremas que podrían darse) y el análisis umbral (identificar el punto de corte de un parámetro, por encima o por debajo del cual el resultado se invierte a favor de una u otra de las intervenciones comparadas). **Los análisis de sensibilidad probabilísticos**, en cambio, se **basan** en la asociación de una distribución probabilística a las distintas variables del modelo y evalúan en modo multivariante los resultados potenciales mediante simulaciones de múltiples casos (por ejemplo, el método de Monte Carlo). Habitualmente se emplean análisis univariados en los que se modifican secuencialmente, uno a uno los distintos parámetros inciertos, manteniendo el resto constantes. Este tipo de análisis, sin embargo, adolece de una limitación mayor. Frecuentemente los parámetros que incorpora la evaluación no son independientes o, aunque lo fueren, no varían aisladamente.

A la hora de planificar un análisis de sensibilidad, el investigador debe decidir qué variables serán objeto de análisis y cuáles permanecerán fijas. Además, se debe establecer, para cada variable seleccionada, el grado de variación que se considera relevante. Por último, el investigador debe determinar el grado de cambio en los resultados del caso base a partir del cual podrá considerarse que se modifican significativamente los resultados. Los análisis de sensibilidad, tal y como indica NICE permiten la comparabilidad y la transparencia de los estudios de ETS.

3. CONSTRUCCIÓN DE MODELOS EN ESTUDIO DE ETS (MODELIZACIÓN)

Los modelos buscan identificar el efecto que las diferentes variables e interrelaciones definidas entre éstas, tienen sobre los costes y el impacto clínico (beneficios) de las intervenciones en estudio. En particular, la elaboración de modelos matemáticos en los estudios de ETS es útil cuando se dispone de evidencias de eficacia y pocas o ninguna de efectividad, y en ese sentido pretenden minimizar el impacto de este desequilibrio en la obtención de conclusiones realistas. En este

contexto, los modelos son una herramienta útil para estimar los costes y los resultados en salud de las nuevas tecnologías con base en el cuerpo de evidencia experimental a nuestro alcance. Los estudios de modelización permiten asimismo predecir los efectos observados en horizontes temporales cortos (habitual en ensayos clínicos aleatorizados y en estudios observacionales) a medio y largo plazo. Como se detalla más adelante, la construcción de modelos se basa en la teoría de probabilidades y en la estadística bayesiana, en su forma de incorporar en el análisis cada tipo de evidencia y la incertidumbre a que se asocian.

En concreto, el uso de modelos en la evaluación de tecnología sanitaria está justificado cuando: (i) la medida de eficacia disponible se circunscribe a resultados intermedios (marcadores subrogados), que no permiten ponderar el impacto sobre la supervivencia del enfermo; (ii) las intervenciones ya analizadas en ensayos clínicos o estudios observacionales no son las relevantes en una coyuntura económica concreta; (iii) la historia natural de la enfermedad se extiende más allá del horizonte temporal del de los estudios disponibles y resulta relevante extrapolar esos datos a los efectos a largo plazo de la intervención estudiada; (iv) el perfil de los pacientes o el ámbito geográfico de interés no son asimilables a los de los ensayos clínicos o estudios observacionales disponibles.

Si bien existen diferentes criterios (no mutuamente excluyentes) para clasificar los modelos que se aplican en los estudios de ETS describiremos sucintamente el basado en la estructura de éstos: modelos basados en árboles de decisión, modelos de Markov, modelos de simulación de eventos discretos, modelos de microsimulación, y modelos dinámicos. Los dos primeros se utilizan comúnmente en estudios ETS de pruebas diagnósticas (sobre todo el primero) y sólo a ellos nos referiremos. El lector encontrará información sobre éstos y los otros en la bibliografía recomendada.

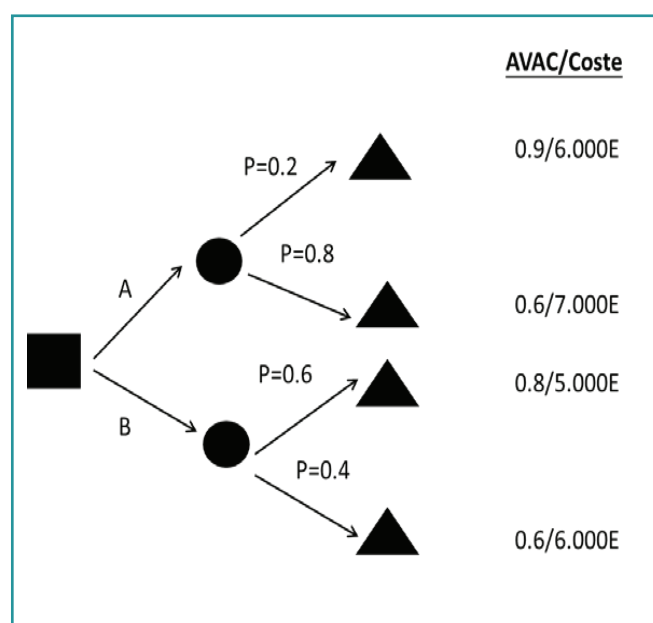
3.1. MODELOS BASADOS EN ÁRBOLES DE DECISIÓN

Se trata de modelos analíticos determinísticos (son aquellos que usan el número promedio de eventos en la población). Cada rama del árbol integra los puntos de decisión, es decir, las distintas posibilidades de intervención (nodo cuadrado) y sus respectivos cursos de acción (nodo circular). A todos

los eventos que representan resultados se les asignan probabilidades, de acuerdo con las evidencias disponibles. Además, los costes y las consecuencias (*outcomes*) asociados con cada nodo final o terminal (triángulo) deben ser definidos de acuerdo igualmente con la evidencia disponible. Los resultados se evalúan mediante el método estadístico del análisis inverso (*folding back*) y promediado (en los modelos de tipo *CART-Classification and Regression Trees*). Existen aplicaciones de software disponibles en el mercado para elaborar árboles de decisión y analizar los resultados: TreeAge Pro 2011® (Tree Age Software Inc. Williamston, MA, USA).

La figura 3 ilustra un árbol de decisiones simplificado con dos alternativas (A y B), cada una con dos posibles resultados, de modo que se generan cuatro posibles nodos finales, cada uno con una cierta probabilidad de observarse y con determinados costes y resultados (medidos en AVAC).

Figura 3. Árbol de decisiones



El coste de A es: $0,2 \times 6.000 \text{ €} + 0,8 \times 7.000 \text{ E} = 6.800 \text{ E}$. El coste de B es $0,6 \times 5.000 \text{ E} + 0,4 \times 6.000 \text{ E} = 5.400 \text{ E}$. La efectividad (utilidad) de A es $0,2 \times 0,9 + 0,8 \times 0,6 = 0,66$; la de B es $0,6 \times 0,8 + 0,4 \times 0,6 = 0,72$. La alternativa B es la dominante, porque es a la vez la más efectiva y supone un menor coste. Para determinar el RCEI se toma como base la intervención más efectiva, en este caso la B, así el $\text{RCEI} = \frac{\text{coste B} - \text{coste A}}{\text{efectividad B} - \text{efectividad A}} = \frac{6.800 - 5.400}{0,72 - 0,66} = 2.333 \text{ E}$ (ahorro de 2.333 E por cada AVAC ganada).

Estos modelos son particularmente útiles cuando el outcome se da una sola vez y la efectividad puede medirse en un período relativamente corto de tiempo.

3.2. MODELOS DE ESTADOS DE TRANSICIÓN

Son métodos analíticos y estocásticos (modelos probabilísticos que usan la incertidumbre como parte del cálculo, por lo que se emplean técnicas de aleatorización para simular las probabilidades de los eventos que podrían generarse por efecto del azar). El más frecuentemente utilizado es el de Markov. En este modelo, los riesgos asociados a los diferentes estados de salud se asocian con probabilidades que pueden ser cambiantes (procesos de Markov) o constantes en el tiempo (cadenas de Markov). La probabilidad de transición de un estado a otro depende únicamente del estado actual. Los modelos de Markov son útiles cuando el riesgo de la patología es continuo en el tiempo, cuando la temporalidad u oportunidad del evento es importante y cuando un evento puede ocurrir más de una vez. Los modelos de Markov son el método estándar utilizado en los estudios de coste-efectividad para representar la historia natural de las enfermedades. Los modelos de Markov se utilizan frecuentemente en farmacoeconomía, pero no hay tradición en Microbiología Clínica, por lo que escapa al propósito de este texto.

Independientemente de su naturaleza, los modelos deben cumplir con una serie de requisitos con objeto de asegurar su fiabilidad y aplicabilidad: (i) han de reflejar las condiciones habituales de uso del proceso evaluado; (ii) deben considerar las intervenciones de uso habitual en el marco asistencial en que se avalúa; (iii) han de ser transparentes y claros en cuanto a la cuantificación de los costes y los resultados clínicos de la tecnología evaluada; (iv) los datos incluidos deben estar documentados y ser accesibles; (v) las asunciones que incorpore el modelo deben estar perfectamente justificadas y han de ser explícitas; (vi) han de ser reproducibles; (vii) deben describir y argumentar el tipo de análisis empleado; (viii) deben analizar los resultados de forma adecuada, detallando la razón económica de cada estrategia evaluada (coste/beneficio, coste/efectividad, etc.), y también el cociente incremental de la comparación de las alternativas evaluadas; (ix) deben estimar la incertidumbre del modelo mediante análisis de sensibilidad de las variables de mayor incertidumbre.

4. ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

A continuación, revisamos a modo de ejemplo y de forma somera algunos estudios de evaluación económica sobre el uso de diferentes pruebas diagnósticas, entre ellas, la espectrometría de masas (MALDI-TOF MS) y de técnicas *point of care* (POC) en el diagnóstico microbiológico. Dada la limitación de espacio no nos referiremos a estudios análogos relativos al uso de otras tecnologías, tales como la PCR simple (no obstante, en este procedimiento se incluye el PNT-EE-01 relacionado con esta tecnología) o multiplex, o la secuenciación “masiva”, cuyo número está en aumento en la actualidad.

4.1. ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL USO DE LA TECNOLOGÍA MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry*) EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA

La técnica MALDI-TOF MS permite la identificación rápida y precisa de un gran número de especies microbianas, lo que posibilita acelerar la instauración de tratamientos antimicrobianos dirigidos. La incorporación de MALDI-TOF en el laboratorio de Microbiología ha supuesto un cambio notable en el flujo y la organización del trabajo. La implantación de MALDI-TOF en los laboratorios está lastrada por una importante inversión inicial derivada del coste económico del aparato, que se estima entre 150.000 y 200.000 €. A la amortización del instrumento, mediante desembolso inicial, por arrendamiento, por compensación directa en la compra de reactivos y consumibles utilizados o por pago por determinación, hay que añadir el coste de su mantenimiento (aproximadamente un 7-10% anual del coste total del equipo) y el vinculado a las actualizaciones del paquete informático, si no está incluido en el contrato de mantenimiento.

Los análisis económicos realizados poco después de su comercialización estimaron un coste directo por determinación de unos 0,25-0,40 €, que se doblaba cuando era necesaria la extracción previa de proteínas (para la identificación de levaduras, hongos filamentosos o micobacterias). Sin embargo, el coste unitario varía de unos laboratorios a otros dependiendo de los términos pactados con la empresa proveedora y del número de determinaciones realizadas.

Los primeros ETS relativos a MALDI-TOF fueron estudios de análisis de costes, que demostraron nítidamente que el uso de esta tecnología ahorra en costes de laboratorio en comparación con técnicas comercializadas de identificación bioquímica. Más recientemente, se han publicado algunos estudios de coste-efectividad (utilidad), que se resumen más abajo.

4.1.1. Estudios de análisis de costes

Seng y colaboradores compararon los costes de identificación de una amplia variedad de especies bacterianas mediante MALDI-TOF (sin extracción previa), y a través del uso de métodos convencionales tales como Vitek2 (BioMerieux) y tiras API ANA (BioMerieux) para bacterias anaerobias. Los costes de identificación resultaron de la suma de los costes directos de los consumibles específicos, salarios del personal, y disposiciones para la depreciación a 5 años de las plataformas correspondientes (aparato de tinción de Gram, microscopio, identificación aparato y espectrómetro de masas), sobre la base de 20,000 aislamientos analizados por año (2008). Igualmente se incluyeron costes indirectos. Estos autores estimaron un coste por identificación mediante MALDI-TOF de 1,43 €, cantidad significativamente menor que aquellas en que incurrían las galerías API ANA y Vitek2 (5,90 y 8,23 €, respectivamente). Concluyen que la identificación mediante MALDI-TOF supone un ahorro del 22-32% en relación con el coste de la identificación bioquímica mediante las pruebas aludidas.

Tan y colaboradores llevan a cabo un análisis de costes del uso de la tecnología MALDI-TOF basado en la prevalencia de especies bacterianas y fúngicas (levaduras) encontradas en el laboratorio y en el coste específico de identificar un aislado de una especie determinada (coste por aislamiento). En este estudio prospectivo se compara un protocolo que incorporaba el uso de MALDI-TOF MS (protocolo MALDI) -con o sin extracción previa de proteínas- con otros convencionales de identificación bacteriana (protocolos estándar) a partir de colonias aisladas (952 aislamientos -824 bacterias y 128 levaduras- de 2,214 muestras en un año). Cada aislado se clasificaba en uno de 20 grupos de microorganismos cuya identificación se regía por protocolos similares. Un observador registró diariamente los resultados y los reactivos consumidos para la identificación de cada aislamiento. El coste/aislamiento consistió en

la suma del coste de reactivo/aislamiento y el coste "tiempo de trabajo" /aislamiento. El modelo incluye los costes anuales fijos de MALDI-TOF (coste estándar de extracción de proteínas y mantenimiento del instrumento, y los costes de las pruebas alternativas requeridas para identificar aquellas especies mal identificadas por MALDI-TOF). Los costes por aislamiento se calcularon de acuerdo con la siguiente ecuación:

Test n	X	(nº medio de prueba "n" aplicada por aislamiento de cada especie)
$\sum_{\text{Test 1}} (\text{coste de reactivo de la prueba "n"})$		

El "coste de reactivo de la prueba n" se obtuvo a partir de los datos contables del laboratorio. El "número medio de prueba n aplicada por aislamiento de cada especie" varió de una especie a otra. Este valor "medio" se basó en los datos de consumo de reactivo del estudio.

El coste "tiempo de trabajo" /aislamiento trabajo", se calculó de manera similar, reemplazando el "coste reactivo de la prueba n" por "tiempo de trabajo práctico de la prueba n" (multiplicando el tiempo de trabajo por el salario medio por hora del técnico).

El coste anual del protocolo MALDI fue de 0.35 y 0.79 \$ por aislamiento (sin o con extracción previa de proteínas, respectivamente). El coste fijo anual del protocolo se estimó en 31,273 \$. El ahorro total que pudo lograrse en los primeros 12 meses de la implantación de MALDI-TOF fue de 102,413 \$ (53.9%).

Tran y colaboradores llevan a cabo un estudio retrospectivo (12 meses) en el que tratan de estimar el ahorro en costes incurridos después de la implementación de MALDI-TOF en el laboratorio para la identificación sistemática de bacterias y levaduras. Se compararon directamente los costes asociados a la identificación bacterias y levaduras (21,939 aislamientos) mediante MALDI-TOF y mediante procedimientos convencionales (sistema Vitek2, y tiras API). En el cálculo del coste total se consideraron los gastos imputables a reactivos, costes directos asociados al tiempo invertido por los técnicos y los costes de mantenimiento.

El coste total fue de 6.50 \$ por aislamiento antes de la implantación de MALDI-TOF y 3.14 \$ por aislamiento después. El coste total vinculado a la implementación de MALDI-TOF se redujo en 103.346 \$ (72,5%).

Tabla 3. Análisis de impacto clínico y económico relacionado con el uso de técnicas rápidas de identificación de espectrometría de masas (MALDI TOF) combinada con acciones de mejora de utilización de antimicrobianos en el diagnóstico de la bacteriemia

Estudio (año de publicación)	Diseño del estudio	"end-points" clínicos y computación de costes	Resultados
Huang et al., (2013)	Pacientes con bacteriemia. 1) Grupo pre-intervención (n=256): identificación por métodos convencionales. Información telefónica de la tinción de Gram tras hemocultivo positivo al médico solicitante. Información electrónica (6:00 a.m. y las 11:30 p.m) de la identificación fenotípica y del estudio de sensibilidad. 2) Grupo intervención (n=245 pacientes). Identificación mediante MALDI-TOF directamente a partir del hemocultivo. Información electrónica y telefónica (6:00 a.m. y las 11:30 p.m) del resultado de la tinción de Gram, de la identificación del organismo y de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Intervención del equipo PROA.	a. Mortalidad a los 30 días del inicio del episodio por cualquier causa b. Duración de la estancia en el hospital/UCI c. Episodios recurrentes de bacteriemia en los 30 días siguientes a la interrupción del tratamiento antimicrobiano d. Readmisión a los 30 días por bacteriemia recurrente con el mismo organismo. e. Tiempo para la prescripción de un tratamiento efectivo y del tratamiento óptimo	a. Disminución del tiempo de identificación (de 84.0 a 55.9 h, $p < 0.001$), y del tiempo para iniciar el tratamiento dirigido (de 30.1 a 20.4 h, $p = 0.021$) y óptimo (de 90.3 a 47.3 h, $p < 0.001$). Menor frecuencia de la recurrencia (de 5,9% a 2,0%, $p = 0,038$). b. Reducción de la mortalidad a 30 días (de 20,3% a 12,7%, $p = 0,021$), de la estancia en UCI (de 14,9 a 8,3 días, $p = 0,014$). c. Reducción de la mortalidad por bacteriemia por gramnegativos (de 25,3% a 8,3%, $p = 0,003$).
Perez et al., (2013)	Pacientes con bacteriemia por microorganismos gramnegativos que sobreviven a la sepsis. 1) Grupo pre-intervención (n = 100), información telefónica de la tinción de Gram tras hemocultivo positivo 2) grupo intervención (n = 107), información telefónica de la tinción de Gram y de la identificación con MALDI TOF (3-4 veces/día) y estudio inmediato de sensibilidad e intervención del equipo PROA	a. Mortalidad a los 30 días del inicio del episodio por cualquier causa b. Duración de la estancia en el hospital/UCI c. Costes asociados al ingreso hospitalario (habitación, enfermería y facultativos, farmacia, radiología y laboratorio)	a. Reducción del tiempo de hospitalización (de 11,9±9,3 a 9,3±7,6 días; $p = 0,01$) b. Reducción del tiempo de estancia en UCI (de 7,3±8,5 a 6,3±8,7 días; $p = 0,05$) c. Reducción mortalidad en UCI (21 vs. 8,9%; $p = 0,01$). d. Reducción media del coste por pacientes superviviente de 19.547 \$
Perez et al., (2014)	Pacientes con bacteriemia por microorganismos gramnegativos multirresistentes 1) grupo pre-intervención (n = 153), información telefónica de la tinción de Gram tras hemocultivo positivo y 2) grupo intervención (n = 112), información telefónica de la tinción de Gram y de la identificación con MALDI TOF (4 veces/día) y estudio inmediato de sensibilidad e intervención del equipo PROA	a. Duración de la estancia en el hospital/UCI b. Tiempo para la prescripción de un tratamiento efectivo y del tratamiento óptimo c. Costes asociados al ingreso hospitalario (habitación, enfermería y facultativos, farmacia, radiología y laboratorio)	a. Reducción del tiempo para la administración de antibioterapia adecuada (de 80,9 a 23,2 h; $p < 0,001$), b. Reducción del tiempo de hospitalización (de 23,3 a 15,3 días; $p = 0,0001$), o estancia en la UCI (de 16,0 a 10,7 días; $p = 0,008$) c. Reducción de la mortalidad (21 vs. 8,9%; $p = 0,01$). d. Reducción media del coste por paciente superviviente de 26.298 \$.
Patel et al., (2016)	Pacientes con hemocultivo positivo (cualquier microorganismo): 1) grupo pre-intervención (n = 247), informe telefónico de lunes a viernes de la tinción de Gram tras hemocultivo positivo. Identificación y sensibilidad a partir de las colonias aisladas en los subcultivos 2) grupo intervención (n = 233), informe telefónico de la tinción de Gram y de la identificación directa con MALDI TOF e intervención del equipo PROA	a. Mortalidad a los 30 días del inicio del episodio por cualquier causa b. Duración de la estancia en el hospital/UCI c. Costes asociados al ingreso hospitalario (habitación, enfermería y facultativos, farmacia, radiología y laboratorios) y derivados de la identificación bioquímica y por MALDI TOF, personal y del coste del farmacéutico en el equipo PROA	a. Reducción de la mortalidad a 30 días del 21 al 12% ($p < 0,01$). b. Reducción media de 2.439 \$ por episodio de bacteriemia

Es de interés que Gaillot y colaboradores incorporan en su estudio de análisis de costes de MALDI-TOF aquellos derivados de la eliminación de residuos y los relacionados con la práctica de pruebas moleculares adicionales (secuenciación del gen ARNr 16S) requeridas para la identificación de especies bacterianas que no fue posible mediante MALDI-TOF o por los métodos convencionales. El uso de MALDI-TOF se acompañó de una importante reducción en desechos del laboratorio (de 1.424 kg, mediante procedimientos convencionales a 44 kg con MALDI-TOF y un ahorro del 89,3%).

4.1.2 Estudios de coste-efectividad (utilidad)

Recientemente se han publicado varios estudios que comparan los costes y el impacto clínico del uso del MALDI-TOF como técnica rápida de identificación de los microorganismos a partir de frascos de hemocultivos positivos con el procedimiento convencional de subcultivo en medios sólidos e identificación de colonias aisladas mediante pruebas fenotípicas comercializadas (tabla 3). En algunos de ellos se evalúa el impacto en salud de la estrategia de uso de MALDI-TOF vinculada a la participación de los grupos PROA (programas de optimización de uso de antimicrobianos) (PROA). Se trata de estudios “quasi experimentales” pre y post-intervención que incluyen pacientes con bacteriemia por cualquier especie, causadas por microorganismos Gram-negativos o por Gram-negativos multirresistentes. Los costes que consideran son aquellos en que incurren las estancias hospitalarias (directos) y, en algunos de estos estudios, los imputables al uso de los diferentes procedimientos del laboratorio referidos. En general, se acredita que el uso de MALDI-TOF, en particular cuando se asocia a la participación activa de los grupos PROA en la prescripción, resulta en una reducción del tiempo para iniciar el tratamiento dirigido u óptimo, de la estancia hospitalaria y de la mortalidad a los 30 días y en relación directa con lo anterior, en una reducción media del coste por pacientes supervivientes

4.2. ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL USO DE PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS EN EL LUGAR DE ATENCIÓN DEL PACIENTE (POC: POINT OF CARE)

Son pruebas *point of care*, en adelante POCs, aquellas que pueden ser llevadas a cabo en el lugar y momento de atención al paciente. Son características definitorias de las POCs: a) no requieren infraes-

tructuras complejas ni de personal cualificado; b) son de ejecución sencilla, y sus resultados fáciles de interpretar; c) el tiempo de resultados es inferior a 1 h. Por definición, las POCs no requieren un laboratorio, al menos no un laboratorio convencional. Paradójicamente, el desarrollo tecnológico que ha permitido el desarrollo de algunas POCs está condicionado a disponer de aparatos específicos, cierto instrumental básico y suministro eléctrico. Es lo que se conoce como laboratorios POC, a los que nos referiremos más adelante.

4.2.1. Ventajas e inconvenientes de las POCs desde la perspectiva de la evaluación de tecnologías sanitarias

El desarrollo explosivo de las POCs está ligado a los avances tecnológicos recientes, especialmente en el campo de la biología molecular y la digitalización, lo que ha permitido ampliar el diagnóstico microbiológico a lugares en los que los laboratorios de hospitales no podrían llegar o complementar la asistencia de éstos en situaciones en que las demoras derivadas del transporte de la muestra y la llegada del resultado puede ser importantes, cuando no críticas. Por tanto, el ámbito de aplicación de las POCs abarca las urgencias hospitalarias, los centros asistenciales con menores prestaciones, las consultas médicas y de enfermería, las poblaciones de lugares geográficamente remotos, o lo que se ha calificado como “desiertos microbiológicos”. Desde el punto de vista de costes, al tratarse de metodologías simples que no requieren de grandes inversiones y cuyo precio suele ser reducido, o tiende a serlo con el tiempo y la evolución del mercado, las POCs pueden reducir la factura del diagnóstico. Asimismo, hay que esperar una reducción de costes asociados a la simplificación de los procesos y a los derivados de la formación del personal. En resumen, las POCs tienen el potencial teórico de ser coste-efectivas.

Esta visión positiva de las POCs debe ser matizada en la práctica. El problema más importante es el control de calidad; no todas ellas son igualmente eficaces. Una diferencia en eficacia, incluso en términos absolutos no muy grandes, puede originar un gran cambio en la efectividad. Para un laboratorio en particular, la evaluación rigurosa de las POCs que piensa incorporar puede estar fuera de sus posibilidades. Además, en los sistemas de contratación locales, el precio acaba siendo el único criterio de selección. Un segundo problema que afecta al coste-efectivi-

dad de las POCs es su precio. La tendencia actual es a incorporar pruebas moleculares dependientes de un instrumental específico, lo que incrementa sustancialmente los costes. En esas circunstancias, los análisis de coste-utilidad y coste-oportunidad son totalmente necesarios, y deben ser aplicados a cada situación particular (dónde, cuándo y cómo). En países de bajos recursos, su incorporación simplemente no puede ser sufragada por el proveedor sanitario, a pesar de su buena relación coste-efectividad, como veremos más adelante. En países con mayor disponibilidad de recursos, deben competir necesariamente con otras necesidades y marcar prioridades.

Las indudables ventajas que ofrecen las POCs, pero también los riesgos asociados a su aplicación, han llevado a una toma de posición de las sociedades profesionales. La *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), como la *American Society for Microbiology* (ASM), coinciden en la conveniencia de adoptar las POCs por parte de los microbiólogos, en lugar de oponerse sin criterios racionales. Sin embargo, el conocimiento de sus limitaciones técnicas, las indicaciones clínicas pertinentes, la formación del personal que deba aplicarlas e interpretarlas, incluyendo el desarrollo de algoritmos, y el control de calidad son responsabilidades ineludibles que ambas sociedades hacen recaer en el microbiólogo clínico.

4.2.2. Metodología de las POCs

Las POCs actuales se basan en la detección rápida de antígenos y en los métodos de amplificación de ácidos nucleicos. Idealmente, una prueba POC no debiera requerir ningún aparato o instrumental eléctrico accesorio, pudiendo ser aplicadas en lugares sin suministro eléctrico, de manera que pudiera recorrerse la "última milla" de la atención al paciente. La mayor parte de las pruebas de detección de antígeno cumplen estas condiciones. Estas pruebas son rápidas, sencillas de realizar y con lectura visual, por lo que se aproximan a las pruebas ideales POC. Sin embargo, su sensibilidad es insuficiente (60-80%), no existe equivalencia entre diferentes sistemas comerciales para un mismo analito y están sometidas a una interpretación subjetiva, lo que genera falsos positivos y falsos negativos. Por el contrario, los métodos moleculares son muy sensibles y específicos, pero requieren de un aparatado relativamente sofisticado, lo que les hace inaplicables en lugares remotos sin infraestructura eléctrica o de comunicaciones, aparte del incremento en los costes. Se basan en la amplifi-

cación por PCR en tiempo real o en la amplificación isotérmica (LAMP), en este último caso con menor inversión en instrumentos. Sin embargo, a fecha de hoy y en un futuro a corto plazo, parten con ventaja para la puesta en marcha de **laboratorios POC** (LPOC). Estos laboratorios son espacios en donde se realizan tanto pruebas POC en sentido estricto, como otras pruebas rápidas y sencillas. El concepto ha surgido como alternativa al incremento de los laboratorios centralizados o core, a su vez motivado por la externalización de laboratorios hospitalarios en busca de una reducción de costes directos. Esto ha creado un nicho de oportunidad para los LPOC que podrían cubrir los llamados "desiertos microbiológicos". Esta filosofía también se aplicaría a países con pocos recursos (inversiones moderadas) o a unidades clínicas dentro de hospitales de alta complejidad, como las unidades de pacientes críticos.

4.2.3. Evaluación económica de las POCs

Como ya se ha señalado, en la evaluación de las POCs el primer paso es la comprobación de su eficacia. No todas las pruebas comerciales disponibles para un determinado objetivo diagnóstico tienen el mismo rendimiento en sensibilidad, lo que es crucial para un posterior análisis de coste-efectividad. Muchas de las evaluaciones que aparecen en el folleto técnico se han realizado en poblaciones o situaciones que no son superponibles a las que nos encontramos en nuestra práctica diaria. La especificidad también es importante, pero sus efectos pueden ser contrarrestados si existe un laboratorio convencional de soporte.

La prevalencia de la infección a diagnosticar también es fundamental en este primer paso, ya que incluso pequeñas diferencias en la sensibilidad diagnóstica entre dos POCs pueden llevar a resultados muy distintos en efectividad si se aplican en grupos de pacientes en los que la infección es infrecuente. Otros factores, como los geográficos y socio-económicos también pueden condicionar la efectividad de las pruebas. Por último, las diferencias culturales deben ser asimismo consideradas. Por ejemplo, el tiempo de espera en la visita médica puede ser aceptable para unos grupos de pacientes, pero no para otros. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció los llamados criterios ASSURED (tabla 4) que deben cumplir las POCs destinadas al diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual (ITS), que son perfectamente aplicables a otros ámbitos con gran impacto en salud pública.

Tabla 4. Criterios ASSURED de la OMS para las pruebas rápidas/POC.

A	=Affordable/ Asequible económicamente
S	=Sensitive/ Sensible
S	=Specific/ Específica
U	=User friendly/ Sencilla de realizar (pocos pasos, poco entrenamiento)
R	=Robust and rapid/ Robusta y rápida
E	=Equipment free/ Sin instrumental
D	=Deliverable to those who need them/ Accesible a quienes la necesitan

El precio de una prueba POC es un factor de la mayor importancia, especialmente en países con recursos económicos escasos, por lo que al análisis coste-efectividad debemos añadir la oportunidad de realizar la intervención. Esta situación afecta sobre todo a las pruebas de ácidos nucleicos cuyo precio es considerablemente mayor y que requieren una notable inversión en instrumental, aunque se hayan demostrado más eficientes en los distintos estudios. Por ejemplo, una misma prueba puede ser coste-efectiva en Estados Unidos, con recursos y baja prevalencia, pero no en Uganda, en donde se da la situación inversa y dicha prueba POC debe competir con otras estrategias diagnósticas.

En resumen, no debemos dar por válido cualquier análisis de coste-efectividad que se haya publicado en la literatura, sino que debemos analizarlo en nuestro propio contexto y diseñar los nuestros. Se han publicado bastantes estudios de coste-efectividad y coste-utilidad aplicados al diagnóstico de diversas infecciones. Hemos seleccionado tres problemas de salud importante para ilustrar la metodología que se utiliza con una visión crítica y haciendo énfasis en sus fortalezas y limitaciones.

4.2.3.1. Infección por *Chlamydia trachomatis*

La infección por *Chlamydia trachomatis* es la infección de transmisión sexual (ITS) bacteriana más frecuente, con un sustancial impacto en morbilidad y coste sanitario. La OMS estimó alrededor de 138 millones de nuevos casos anuales de infección en todo el mundo, con una mayor incidencia en población joven y adolescente. Muchos de éstos permanecen sin diagnosticar ya que en torno al 50% en varones y el 70% en mujeres son asintomáticos, pero pueden sufrir serias consecuencias clínicas futuras: enfermedad inflamatoria pélvica (EPI), emba-

razo ectópico e infertilidad en la mujer, epididimitis en el varón. En el Reino Unido, cerca de una tercera parte de los costes derivados del tratamiento y manejo de las ITS son consumidos por esta infección. En estas circunstancias, las POCs podrían aportar mucha efectividad respecto al método de referencia de amplificación de ácidos nucleicos. Más aún, las POCs se adaptan muy bien a las nuevas estrategias de control, como las basadas en la toma de muestra realizada por el propio paciente, antes incluso que la propia visita médica.

Hasta hace unos años sólo se disponía de pruebas de detección antigénica, pero en 2012 se comercializó la primera prueba POC basada en la amplificación de ácidos nucleicos para la detección de *C. trachomatis* con *Neisseria gonorrhoeae* (Xpert® CT; Xpert® CT/NG, Cepheid, EEUU) mediante tecnología de microfluidos combinada con la PCR real time en un formato de cartucho. Más recientemente, se ha comunicado un nuevo método (io® CT, Atlas Genetics, Reino Unido) con un fundamento similar.

Con independencia de las diferentes situaciones en que han sido aplicadas, todas las pruebas comerciales de detección antigénica han demostrado una sensibilidad baja o muy baja (20-83%) en comparación con la detección molecular estándar, lo que contrarresta la aceptable especificidad (95%), simplicidad y rapidez. Por el contrario, las POCs de ácidos nucleicos utilizan aparatos diseñados específicamente para este fin. El tiempo de proceso es de unos 90 min para los Xpert®, y de 30 min para el io®. Las evaluaciones demuestran una sensibilidad muy alta (>98%), comparable con las pruebas moleculares convencionales y demuestran ser muy efectivas. Se puede encontrar un análisis crítico sobre POCs para clamidia en dos revisiones bien documentadas (Gaydos et al, 2014; Kelly et al, 2017).

Los estudios de efectividad son escasos, y más aún los de evaluación económica de las POCs. Dos de ellos se refieren a pruebas de detección de antígeno, y uno sólo evalúa el sistema Xpert® CT/NG. En la tabla 5 se han resumido las principales características y resultados de estos estudios de coste-efectividad. En un modelo matemático realizado por Hui et al. se estimó que para una prueba POC con el 95% de sensibilidad y una cobertura de cribado del 44% anual, la prevalencia de clamidia se reduciría del 11,9 al 8,9%, pero si se incrementase dicha cobertura a tasas del 60-80% la prevalencia podría caer al 1,5%. Se deduce de este estudio la importancia de conjugar la

eficacia de las POCs con la estrategia de control de esta infección en las diferentes poblaciones.

A modo de resumen, la mayor parte de estudios de evaluación económica se han realizado en países occidentales, por lo que su aplicabilidad a otros ámbitos geográficos es desconocida. Muchos de los estudios se limitan a la eficacia y efectividad, pero sin verdadero análisis de costes y, en los que sí lo hacen, el horizonte temporal es corto, con lo que dejan de analizarse efectos indirectos a largo plazo (EPI, efectos sobre compañeros sexuales, etc.). Todos son dependientes del precio de las POCs y la prevalencia de la infección en distintas poblaciones. Las pruebas de detección de antígeno son insuficientes por sensibilidad en comparación con la referencia de amplificación de ácidos nucleicos, lo que acaba convirtiéndolas en más costosas y menos efectivas, por lo que no debieran utilizarse en la práctica clínica. Queda por dilucidar si tienen algún papel en países con recursos insuficientes para pagar las POC moleculares, en lugares alejados en los que no se dispone de suministro eléctrico o en mujeres con una elevada probabilidad de que no acudan a la consulta médica para tratamiento. El precio de estas últimas es elevado, el tiempo de realización, aún siendo pruebas rápidas, puede ser excesivo en según qué contextos organizativos (no debieran superar los 20-30 minutos) y requieren instrumental específico. Por último, sería deseable un enfoque más sindrómico que incluya otros agentes que comparten formas de presentación clínica con *C. trachomatis* (*N. gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* y *Trichomonas vaginalis*).

4.2.3.2. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)

La actual pandemia causada por el VIH-1 constituye uno de los problemas de salud mundial más importante según la OMS. El esfuerzo intensivo de investigación ha permitido convertir esta infección en un problema crónico en países desarrollados y se han conseguido avances muy significativos en países con recursos sanitarios escasos, en donde la infección se expandió de forma explosiva. Hay dos situaciones las que las POCs pueden tener especial relevancia: la detección de la infección en cualquier área geográfica y la monitorización virológica de la respuesta al tratamiento, en este caso en los países en vías de desarrollo.

A) Diagnóstico rápido de la infección

Uno de los objetivos de la estrategia 90-90-90 de las Naciones Unidas persigue diagnosticar al 90% de los infectados por el virus de la forma más precoz posible. Desde el punto de vista de salud pública, las POCs podrían ser útiles tanto en los países con alta prevalencia y pocos recursos, como en poblaciones marginales de países que sí disponen de ellos.

Son muchas las pruebas de este tipo que se han comercializado en los últimos años. Todas detectan anticuerpos frente al VIH-1 en suero o plasma, y algunas también frente al VIH-2; otras son aplicables también en saliva o en sangre completa por autopunción. Por último, una de ellas detecta conjuntamente anticuerpos y antígeno p24. En términos generales, todas las que han sido aprobadas por organismos reguladores (FDA, etc.) muestran excelentes resultados de eficacia. La sensibilidad y especificidad superan claramente el 99%, con valores predictivos positivos y negativos muy altos. La aceptabilidad de estas pruebas por parte de los pacientes es también muy buena. Todas ellas están aprobadas para su uso en el contexto de algoritmos diagnósticos que incluyen varias pruebas diagnósticas, aunque su utilización como prueba única en zonas en las que no es factible aplicar dichos algoritmos (POCs en sentido estricto) ha demostrado buena eficacia. El coste-efectividad de las POCs rápidas para el VIH ha sido evaluado en diversos escenarios diagnósticos, especialmente en países de África. Los resultados han sido muy favorables (ver tabla 5).

El diagnóstico de la infección VIH-1 se basa no sólo en la efectividad de las pruebas diagnósticas *per se*, sino que éstas tienen más sentido en el contexto de un manejo más integral del propio paciente, complementadas con otras estrategias como el consejo y el soporte psicológico. Cuando se han integrado en estrategias de cuidados más amplias, también se ha demostrado coste-efectividad. Algo similar ocurre cuando consideramos al VIH-1 como una ITS y realizamos su diagnóstico en un contexto de coinfecciones con otros patógenos transmitidos por esta vía. El control de unos ha permitido mejorar el de otros, y viceversa, lo que ha llevado a resultados muy buenos en términos de coste-efectividad). Eso mismo ha ocurrido con la transmisión parenteral. Por ejemplo, un estudio llevado a cabo en EEUU en centros de atención de drogodependencias mostró muy buen coste-efectividad en pruebas conjuntas para el VIH-1 y el virus de la hepatitis C.

Tabla 5. Análisis de coste-efectividad de las POCs para el diagnóstico de infecciones^{a, b}.

Lugar (año)	Método/ modelo	Costes analizados	Medida de efectividad	Horizonte, Descuento	Estrategias analizadas	RCEI	Conclusión
Infecciones por <i>C. trachomatis</i>							
EEUU (2013)	Árbol de decisión	Diagnóstico, tratamiento, médicos	Casos EPI evitados	2-10 a 3%	S0, vaginal, PCR estándar S1, vaginal, DDA	S1 vs S0, 5.050 US\$	S1 coste-efectivo
Inglaterra (2014)	Decisión analítica	Diagnóstico, tratamiento	Casos correctamente identificados y tratados	<1 año	S0, PCR referencia S1, Clearview DDA S2, CRT DDA	S1 vs S0, 18,20 £ S2 vs S0, 61,80 £	S1 y S2 más costosos y menos efectivos que S0
Inglaterra (2014)	Árbol de decisión	Diagnóstico, tratamiento	AVACs, Tratamientos innecesarios Casos EPI evitados Transmisiones evitadas	28 d	S0, PCR referencia S1, PCR formato POC	S1 vs S0, 46 AVAC ganados 11,7 M£ ahorro	S1 ahorra costes S1 evita EPI, tratamientos y transmisiones
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)							
Uganda (2009)	Árbol de decisión Simulación de Montecarlo	Costes médicos	Niños >3 meses VIH+ correctamente diagnosticados	No consta	S0, DNA-PCR S1, RHT +DNA-PCR	Ahorro 1489 US\$/ niño correctamente diagnosticado	S1 coste-efectivo
EEUU (2011)	Simulación matemática (estrategia CEPAC)	Diagnóstico, costes médicos	Supervivencia, retrocesión de costes, AVACs	Toda la vida	S0, cribado habitual USA S1, VIH rápido+estrategia habitual en urgencias S2, VIH rápido+consejo médico específico	S1 y S2, dominantes S1 vs S0, 58.700 US\$/ AVAC S2 vs S1, 64.500 US\$/AVAC	S2, mejor relación coste-efectividad S2 retorna costos respecto S1
EEUU (2009)	Transición de Markov	Costes médicos	Años de vida AVACs	Toda la vida 3%	S0, Consejo+ Dx convencional S1, Cribado enfermera+ Dx convencional+consejo S2, Cribado enfermera+ Dx rápido+consejo inmediato	S1, dominancia S2, 16259 USD/año; 10,660 US\$/AVAC	S2, mástasa de diagnósticos S2, coste-efectivo
Benin (2006)	Modelo matemático dinámico	Costes médicos	Casos CT/NG evitados Casos VIH-1 evitados	No consta	S0, Manejo sintomático habitual S1, Manejo sintomático+ POCs	292,2 US\$ para un precio/prueba 4 US\$	10% casos CT/NG evitados 6% casos VIH-1 evitados
Malawi (2016)	Árbol de decisión Simulación de Montecarlo	Diagnóstico, tratamiento, médicos	Gestaciones adversas Costes AVADs en neonato	Toda la vida	S1, VIH rápido S2, VIH+sífilis juntos S3, VIH+sífilis separados S4, VIH rápido+sífilis laboratorio convencional	S2, dominancia S2, menos costosa (279,72 US\$) S2, menos AVAD (108.693)	S2, coste-efectivo

Tabla 5. Continuación

Referencia	Lugar (año)	Método/ modelo	Costes analizados	Medida de efectividad	Horizonte, Descuento	Estrategias analizadas	RCEI	Conclusión
Schackman et al. (2015)	EEUU (2014)	Decisión analítica	Diagnóstico, fármacos, tratamiento VHC y VIH-1	Costes US\$ (2011) AVACs	Toda la vida 3%	S0, ninguna acción S1, anti-VHC externo S2, anti-VHC POC S3, POCs VHC+VIH1	S2 y S3, dominantes S3, 100.000 US\$/ AVAC si prevalencia coinfección>0,1%	S3, coste-efectivo
Tuberculosis								
Vasall et al. 2011	India, Sudáfrica, Uganda (2011)	Decisión analítica	Diagnóstico, tratamiento	AVADs	<1 año 3%	S0, microscopía+sospecha clínica S1, S0+Xpert POC S2, Xpert POC	S1 vs S0, 41-110 US\$ S2 vs S0, 52-138 \$ S2 vs S1, 343-650 \$	S1 y S2, aumento nº de casos TBC; S1 y S2, coste-efectivos, excepto Uganda
Menzies et al. (2012)	Botswana, Lesotho, Sudáfrica, Swaziland (2012)	Matemático dinámico	Diagnóstico, tratamiento y costes de transmisión	AVADs Años de vida	10-20 años 3%	S0, microscopía convencional S1, Xpert	S1 vs S0 sobre 10 a: 792-1257 US\$ S1 vs S0 sobre 20 a: 536-1060 US\$	S1, coste efectivo
Winetsky et al. (2012)	Rusia y países ex-Unión Soviética (2012)	Transmisión dinámica	Diagnóstico, tratamiento, hospitalización, material auxiliar, administrativos	AVACs	10 años 3%	S0, Rx S1, Rx+PCResputo S2, Rx+clínica S3, PCR esputo S4, sin cribado S5, clínica S6, Rx+clínica+PCR esputo S7, clínica+PCR esputo	S1 vs S0, dominado S2 vs S0, dominancia S3 vs S0, 543 US\$ S4 vs S0, dominado S5 vs S0, dominado S6 vs S0, dominado S7 vs S0, dominado	S3, el más coste-efectivo
Choi et al. (2013)	EEUU (2013)	Decisión analítica	Diagnóstico, equipos, consumibles, médicos	AVACs	Toda la vida 3%	S0, microscopía S1, microscopía+MTDselec S2, microscopía+MTDsistem S3, microscopía+Xpertselec	S0, siempre dominado S1, 1,49 AVAC/1000 S2, 5,11 AVAC/1000 S3, 1,58 AVAC/1000	Xpert sistemático, (+microscopía +cultivo) altamente coste-efectivo

Tabla 5. Continuación

Referencia	Lugar (año)	Método/ modelo	Costes analizados	Medida de efectividad	Horizonte, Descuento	Estrategias analizadas	RCEI	Conclusión
Cowan et al. (2017)	EEUU (2017)	Decisión analítica	Diagnóstico, médicos, gastos del aislamiento respiratorio	Casos Dx-pos correctos, Casos Dx-neg correctos Exactitud diagnóstica	Desde Dx a alta	S0, microscopía (x2, x3) S1, Xpert (x1) directo S2, Xpert (x1) concentrado S3, Xpert (x2) concentrado	S0, siempre dominado S1 vs S0, ahorro 320.893 US\$ (x2) S1 vs S2, similar RCEI S1 vs S3, mejor RCEI	Xpert directo (x1), coste efectivo
Adelman et al. (2017)	Etiopía (2017)	Decisión analítica en cohortes VIH-1	Diagnóstico, tratamiento (TBC sensible y MDR)	AVADs (primario) Casos TBC+ adicionales FP y FN evitados	3,5%	S0, cribado clínico OMS+ microscopía si cribado positivo S1, cribado clínico OMS+ Xpert si cribado positivo	S1 vs S0, 5 US\$/AVAD S1 vs S0 detecta 8 casos adicionales de TBC; evita 2045 FP y 8 FN	S1, altamente coste-efectiva (RCEI <RPC)
Wikman et al. (2017)	Sudáfrica (2017)	Análisis datos de un ensayo Xpert prospectivo	Diagnóstico, tratamiento, médicos Costes indirectos del paciente	Costes totales AVADs	A lo largo del ensayo 3%	S0, microscopía S1, Xpert	S1 vs S0, no reduce mortalidad a 6 meses S1 vs S0, +14,0 US\$/paciente	S1, neutral; 3% probabilidad de que aumente el coste-efectividad

^a Modificada de Drancourt et al. (2016) y Loubiere et al. (2010).

^b Abreviaturas (alfabéticamente): AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVAD: años de vida ajustados por discapacidad; CT/NG: *Chlamydia trachomatis*/*Neisseria gonorrhoeae*; DAA: detección directa de antígeno; Dx: diagnóstico; EPI: enfermedad pélvica inflamatoria; FP, FN: falsos positivos, falsos negativos; LDD: límite de detección de la prueba (copias/mL); MTD: *Mycobacterium tuberculosis* Direct®, GenProbe, EEUU; OMS: Organización Mundial de la Salud; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; POCs: pruebas *point-of-care*; RCEI: razón de coste-efectividad incremental; RHT: prueba rápida VIH; RPC: renta per cápita; S0: comparado de referencia; Sx: estrategias en estudio; TAR2L: tratamiento antirretroviral de segunda línea; TBC: tuberculosis; VHC: virus de la hepatitis C; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1; Xpert: Xpert®MTB/RIF, Cepheid, EEUU.

B) Monitorización de la carga viral

La carga viral VIH-1 es una herramienta fundamental para monitorizar el tratamiento de esta infección. A pesar de las recomendaciones de la OMS y de organismos internacionales, y del amplio acceso al tratamiento antirretroviral, esta prueba no se suele utilizar en muchos países con pocos recursos sanitarios donde la infección es muy frecuente. Los métodos convencionales requieren unas infraestructuras sofisticadas y personal entrenado, que es una barrera práctica en esos países. La consecuencia última es un retraso en la detección de los fallos terapéuticos y una oportunidad para el desarrollo de resistencias. La opción de un método POC, de baja complejidad y precio, sería de gran interés. En años anteriores, este objetivo se ha cubierto en parte con la comercialización del sistema Xpert® HIV-1 Viral Load (Cepheid, EEUU) que utiliza tecnología aplicable a otras infecciones muy relacionadas con el VIH-1, como la tuberculosis. Las evaluaciones de este sistema han puesto de manifiesto que es un método fiable, con buena correlación entre sus resultados y los obtenidos con los métodos convencionales de laboratorio. Sin embargo, hasta donde tenemos conocimiento, el coste-efectividad de esta prueba no ha sido evaluado hasta el momento, aunque sí existen modelos teóricos basados en el empleo de una prueba POC (tabla 4).

Aparte de los costes diagnósticos y de tratamiento, hay muchos factores que pueden influir en el coste-efectividad de una prueba de este tipo, como la prevalencia de la infección y su distribución geográfica en un determinado país, el patrón de seguimiento clínico, o las características culturales de todo tipo que afecten a la adherencia al tratamiento. Además, la disposición a pagar (*willingness-to-pay*) y razones de coste-oportunidad. Por tanto, la extrapolación de los resultados de estos modelos predictivos a la práctica clínica habitual debe ser muy prudente. Por ejemplo, uno de ellos concluye que un límite de detección (LDD) <1000 copias/mL es perjudicial desde el punto de vista de coste-efectividad en países con pocos recursos y elevada prevalencia (Estill et al., 2013), lo que es paradójico desde una óptica occidental, aunque no si se tiene en cuenta que pueden tratarse de *blips* que inducen al cambio de tratamiento de segunda línea, más caros y menos eficaces.

A modo de resumen, la mayor parte de estudios de POCs con fines diagnósticos del VIH-1 se han

llevado a cabo fundamentalmente en países de África, y han demostrado coste-efectividad. También en grupos marginales de países desarrollados a los que no alcanza fácilmente la atención sanitaria. La utilización de las POCs es mucho más efectiva si forma parte de abordajes más amplios de cuidados del paciente, o en el contexto del control “sindrómico” de las ITS (transmisión vertical de la sífilis y el VIH-1, atención a trabajadoras del sexo, etc.). En general, los estudios de coste-efectividad no evalúan costes de paciente, ni sus efectos sobre aspectos psicológicos (estrés emocional a la espera de resultados, etc.), por lo que su efectividad puede estar infravalorada. En cuanto a la determinación de carga viral, el principal obstáculo es el precio elevado que pueda limitar su aplicación en los países que más necesitarían de este recurso diagnóstico, aunque los modelos teóricos predicen coste-efectividad.

4.2.3.3. Tuberculosis

Según la OMS, *Mycobacterium tuberculosis* infecta latentemente a 1.700 millones de personas en el mundo y es responsable de la muerte en 1,5 millones cada año. Representa la segunda causa de muerte por una enfermedad infecciosa, habiendo superado a la infección por el VIH-1, que muchos de ellos comparten. Dentro de la estrategia de erradicación de la tuberculosis de la OMS (*End TB Strategy*, 2016-2035), el diagnóstico rápido que permita el tratamiento precoz de las personas sospechosas de padecer la enfermedad es una herramienta fundamental que, a su vez, actuaría reduciendo la transmisión y limitaría la aparición de resistencias. De nuevo, la distribución geográfica y su impacto en países con infraestructuras sanitarias insuficientes hacen de las POCs una herramienta crucial para cumplir esos objetivos.

En 2010, la OMS respaldó provisionalmente la utilización del sistema Xpert® MTB/RIF (Cepheid, EEUU) como método preferente para el diagnóstico de la tuberculosis en todo el mundo y en 2013, se amplió esa recomendación a la población pediátrica y las formas extrapulmonares. La prueba es muy sencilla de realizar y requiere un instrumento específico. Sin embargo, los costes diagnósticos limitaban a priori su utilización generalizada. Un acuerdo con fundaciones americanas ha puesto este sistema a disposición de los países con alta prevalencia y pocos recursos, a un precio de 9,8 dólares/cartucho y 17.000 dólares/aparato.

El sistema Xpert® MTB/RIF ha demostrado una eficacia diagnóstica similar a la de otras pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. En un meta-análisis realizado por el *Cochrane Collaboration Group*, la sensibilidad fue del 81%, aunque en los pacientes VIH disminuyó al 76%; la especificidad es alta, del 98%. Además, detecta en el mismo análisis la resistencia a rifampicina (mutaciones en *rpoB*), que es un marcador potencial de tuberculosis multirresistente (MDR). En una revisión sistemática de la literatura (Drobniewski et al., 2015) se estimó una sensibilidad conjunta del 98% y una especificidad del 98,4% en la detección de resistencia a rifampicina, especialmente en ciertos subgrupos de población con mayor prevalencia de tuberculosis MDR.

Desde el respaldo de la OMS al Xpert® MTB/RIF, se han publicado muchos estudios de coste-eficacia y coste-utilidad en múltiples ámbitos geográficos y con distintos objetivos (*outcomes*). La mayoría estudia población adulta, siendo escasos los estudios en niños. En la tabla 5 se resumen los principales. Del análisis conjunto de todos estos estudios se puede concluir que el Xpert® MTB/RIF, usado como POC, se muestra coste-efectivo en comparación con el diagnóstico convencional. En algunos de ellos, incluso los resultados demuestran que son altamente coste-efectivos de acuerdo con los criterios de la OMS (RCEI inferior a la renta per cápita del país en que se llevan a cabo).

Los estudios resumidos en la tabla 5 eran básicamente modelos de predicción teóricos. Algunos trabajos recientes, sobre experiencias de implantación en la práctica real (medida de costes y *outcomes* más precisa), plantean ciertas dudas. En un trabajo reciente de Vasall y colaboradores en Sudáfrica concluyen que no hay diferencias significativas entre Xpert®MTB/RIF y microscopía en la reducción de la mortalidad a 6 meses ni en los costes (algo más Xpert® MTB/RIF). El resultado es neutro en coste-efectividad, con una probabilidad máxima del 3% en el estudio de incertidumbre. El descenso en coste-efectividad se debería a la falsa seguridad en sus resultados por parte del personal sanitario, lo que originaría muchas pérdidas de seguimiento de pacientes que, en último término, conducen a un peor pronóstico y a una mayor mortalidad.

En resumen: en países con elevada prevalencia, la realización de esta prueba POC reduce el tiempo de diagnóstico y aumenta el número de casos detec-

tados, y quizá también la transmisión. Aunque las previsiones de coste-efectividad se están reanalizando en la práctica real, todos demuestran que el Xpert® MTB/RIF es coste-efectivo e incluso altamente coste-efectivo. Queda por resolver su efectividad y coste-efectividad en la población pediátrica, en las formas extrapulmonares y en pacientes con peor pronóstico, como los infectados por el VIH o en inmunodeprimidos.

5. BIBLIOGRAFIA

5.1. GENERAL SOBRE ESTUDIOS DE ETS

1. Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016;94:925-930.
2. Brosa Riestra M. La utilidad de la modelización clínico-económica en la Investigación de Resultados en Salud, en: La investigación de resultados en salud. En: Badia X. Barcelona: Edimac, 2000. pp 119-133.
3. Cabiedes Miragaya L. Evaluación económica de medicamentos en España: mucho ruido y pocas nueces. *Economía y Salud. Boletín Informativo.* N° 75, noviembre, 2012.
4. Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, et al. Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Econ.* 2005;14:339-347.
5. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ* 2013; 346 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f1049>.
6. Dilla T. Evaluación económica en medicina (I): Fundamentos y metodología. *Evid. Pediatr.* 2009; 5:71-80.
7. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 2005, Third edition, Oxford University Press [Chapter 9: Economic evaluation using decision analytic modelling].
8. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. (Eds). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*, Oxford University Press, New York. 1996. [Capítulo 5: Assessing the effectiveness of Health Interventions, páginas 151-63].
9. Grupo de consenso de catálogo de SIE: Catálogo de Microbiología. Versión 1999. Generalitat Valenciana. ISBN: 84-482-2615-1. <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4885-2000.pdf>

10. Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Servei Català de la Salut (CatSalut), 2014.

11. López-Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J. Spanish recommendations on economic evaluation of health technologies. *Eur J Health Econ*. 2010; 11 513-520.

12. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches *Bull World Health Organ*. 2015; 93:118-124.

13. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/>.

14. Pinto Prades JL, Ortún Rubio V, Puig Junoy J. ABC en evaluación económica: el análisis coste-efectividad en sanidad. *Aten Primaria* 2001; 27:275-288.

15. Pinto Prades JL, Puig Junoy J, Ortún Rubio V. ABC en evaluación económica: análisis coste-utilidad. *Aten Primaria* 2001; 27: 569-573.

16. Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del Sistema Nacional de Salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del estado para 2011. BOE nº 2000, 93143-93168, de sábado 20 de agosto de 2011.

17. Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE de martes 24 de abril de 2012.

18. Read RC, Cornaglia G, Kahlmeter G. Professional challenges and opportunities in clinical microbiology and infectious diseases in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11:408-415.

19. Reglamento (UE) 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo de 5 de abril de 2017 sobre los productos sanitarios para diagnóstico in vitro y por el que se derogan la Directiva 98/79/CE y la Decisión 2010/227/UE de la Comisión.

20. Rodríguez-Barrios JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farm Hosp*. 2004; 28:231-242.

21. Rubio-Terrés C, Cobo C, Sacristán JA, Prieto L, Del Llano J, Badía X. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122:668-674.

22. Sacristán JA, Ortún V, Rovira J. Economic assessment in medicine. *Med Clin*. 2004; 122:379-382.

23. Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing

Quality in Decision Analytic Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics* 2000; 17:461-477.

24. Soto J. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Springer SBM Spain. 2012. ISBN: 978-84-94034-1-9.

25. Weinstein MC. Recent Development in Decision-Analytic Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006; 24:1043-1053.

5.2. ESTUDIOS DE ETS EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

1. Adelman MW, McFarland DA, Tsegaye M, Aseffa A, Kempker RR, Blumberg HM. Cost-effectiveness of WHO-recommended algorithms for TB case finding at Ethiopian HIV clinics. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 5:ofx269.

2. American Society for Microbiology. Clinical Microbiology in the 21st century. keeping the pace. Washington: American Society for Microbiology; 2011.

3. Bristow CC, Larson E, Anderson LJ, Klauner JD. Cost-effectiveness of HIV and syphilis antenatal screening: a modeling study. *Sex Transm Infect*. 2016; 92:340-346.

4. Cantón R, Gómez G de la Pedrosa E. Economic impact of rapid diagnostic methods in Clinical Microbiology: Price of the test or overall clinical impact. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35:659-666.

5. Choi HW, Miele K, Dowdy D, Shah M. Cost-effectiveness of Xpert MTB/RIF for diagnosing pulmonary tuberculosis in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17:1328-1335.

6. Drancourt M, Michel-Lepage A, Boyer S, Raoult D. The point-of-care laboratory in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29:429-47.

7. Drobniowski F, Cooke M, Jordan J, Casali N, Mugwagwa T, Broda A, et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2015; 19:1-188.

8. Estill J, Egger M, Blaser N, Salazar Vizcaya L, Garone D, Wood R, et al. Cost-effectiveness of point-of-care viral load monitoring of antiretroviral therapy in resource-limited settings: mathematical modelling study. *AIDS*. 2013; 27:1483-1492.

9. Gaillot O, Blondiaux N, Loiez C, Wallet F, Lemaître N, Herwegh S, et al. Cost effectiveness of switch to matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for routine bacterial identification. *J Clin Microbiol*. 2011; 49:4412.

10. Gaydos CA, Hardick J. Point of care diagnostics

for sexually transmitted infections: perspectives and advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12:657-672.

11. Harding-Esch EM, Cousins EC, Chow SLC, Phillips LT, Hall CL, Cooper N, et al. A 30-min nucleic acid amplification point-of-care test for genital *Chlamydia trachomatis* infection in women: a prospective, multi-center study of diagnostic accuracy. *EBioMedicine.* 2018; 28:120-127.

12. Hislop J, Quayyum Z, Fleet G, Boachie C, Fraser C, Mowatt G. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of rapid point-of-care tests for the detections of genital chlamydia infection in women and men. *Health Technol Assess.* 2010; 14:1-142.

13. Huang W, Gaydos CA, Barnes MR, Jett-Goheen M, Blake DR. Comparative effectiveness of a rapid point-of-care test for detection of *Chlamydia trachomatis* among women in a clinical setting. *Sex Transm Infect.* 2013; 89:108-114.

14. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2013; 57:1237-1245.

15. Hui BB, Wilson DP, Ward JS, Guy RJ, Kaldor JM, Law MG, et al. The potential impact of new generation molecular point-of-care tests on gonorrhoea and chlamydia in a setting of high endemic prevalence. *Sex Health.* 2013; 10:348-356.

16. Kelly H, Coltart CEM, Pant Pai N, Klausner JD, Unemo M, Toskin I, et al. Systematic reviews of point-of-care tests for the diagnosis of urogenital *Chlamydia trachomatis* infections. *Sex Transm Infect.* 2017; 93:S22-30.

17. Langley I, Lin HH, Egwaga S, Doulla B, Ku CC, Murray M, et al. Assessment of the patient, health system, and population effects of Xpert MTB/RIF and alternative diagnostics for tuberculosis in Tanzania: an integrated modeling approach. *Lancet Glob Health.* 2014; 2:e581-591.

18. Loubiere S, Moatti JP. Economic evaluation of point-of-care diagnostic technologies for infectious diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:1070-1076.

19. Menzies NA, Homsy J, Chang Pitter JY, Pitter C, Mermin J, Downing R, et al. Cost-effectiveness of routine rapid human immunodeficiency virus antibody testing before DNA-PCR testing for early diagnosis of infants in resource-limited settings. *Ped Infect*

Dis J. 2009; 28:819-825.

20. Menzies NA, Cohen T, Lin H-H, Murray M, Salomon JA. Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation. *PLoS Med.* 2012; 9:e1001347.

21. Murray M, Cattamanchi A, Denkinger C, van'tHoog A, Pai M, Dowdy D. Cost-effectiveness of triage testing for facility-based systematic screening of tuberculosis among Ugandan adults. *BMJ Glob Health* 2016; 1:e000064.

22. Nash M, Huddart S, Badar S, Baliga S, Saravu K, Pai M. Performance of the Xpert® HIV-1 viral load assay: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2018; doi: 10.1128/JCM.01673-17.

23. Patel TS, Kaakeh R, Nagel JL, Newton DW, Stevenson JG. Cost analysis of implementing matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry plus real-time antimicrobial stewardship intervention for bloodstream infections. *J Clin Microbiol.* 2016; 55:60-67.

24. Peeling RW, Holmes KK, Mabey D, Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STI): the way forward. *Sex Transm Infect.* 2006; 82 (supl V):v1-6.

25. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137: 1247-1254.

26. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect.* 2014; 69:216-225.

27. Rosenberg NE, Kamanga G, Phiri S, Nsona D, Pettifor A, Rutstein SE, et al. Detection of acute HIV infection: a field evaluation of the determine® HIV-1/2 Ag/Ab combo test. *J Infect Dis.* 2012; 205:528-534.

28. Sanders GD, Anaya HD, Asch S, Hoang T, Golden JF, Bayoumi AM, et al. Cost-effectiveness of strategies to improve HIV testing and receipt of results: economic analysis of a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2010; 25:556-563.

29. Seng P, Drancourt M, Gouriet F, La Scola B, Fournier PE, Rolain JM, et al. Ongoing revolution in bacteriology: Routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis.* 2009; 49:543-551.

30. Schackman BR, Leff JA, Barter DM, DiLorenzo

MA, Feaster DJ, Metsch LR, et al. Cost-effectiveness of rapid hepatitis C virus (HCV) testing and simultaneous rapid HCV and HIV testing in substance abuse treatment programs. *Addiction* 2015; 110:129-143.

31. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 1:CD009593.

32. Stevenson M, Pandor A, Martyn-St James M, Rafia R, Uttley L, et al. Sepsis: the LightCyclerSeptiFast Test MGRADE®, SepsiTTM and IRIDICA BAC BSI assay for rapidly identifying bloodstream bacteria and fungi - a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016; 20:1-246.

33. Tan KE, Ellis BC, Lee R, Stamper PD, Zhang SX, Carroll KC. Prospective evaluation of a matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system in a hospital clinical microbiology laboratory for identification of bacteria and yeasts: a bench-by-bench study for assessing the impact on time to identification and cost-effectiveness. *J Clin Microbiol*. 2012; 50:3301-3308.

34. Turner KM, Round J, Horner P, Macleod J, Goldenberg S, Deol A, Adams EJ. An early evaluation of clinical and economic costs and benefits of implementing point of care NAAT tests for *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in genitourinary medicine clinics in England. *Sex Transm Infect*. 2014; 90:104-111.

35. UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014; http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf.

36. Vassall A, van Kampen S, Sohn H, Michael JS, John KR, den Boon S, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2011; 8:e1001120.

37. Vickerman P, Watts C, Peeling RW, Mabey D, Alary M. Modelling the cost-effectiveness of rapid point-of-care diagnostic tests for the control of HIV and other sexually-transmitted infections among female sex workers. *Sex Transm Infect*. 2006; 82:403-412.

38. Walensky RC, Morris BL, Reichmann WM, Paltiel AD, Arbelaez C, Donnell-Fink L, et al. Resource utilization and cost-effectiveness of counselor- vs. provider-based rapid point-of-care HIV screening in the emergency department. *PlosOne*. 2011; 6:e25575.

39. Wikman-Jorgensen PE, Llenas-García J, Pérez-Porcuna TM, Hobbins M, Ehmer J, Mussa MA, et al. Microscopic observation drug-susceptibility assay vs. Xpert® MTB/RIF for the diagnosis of tuberculosis in a rural African setting: a cost-utility analysis. *Trop Med Int Health*. 2017; 22:734-743.

40. Winetsky DE, Negoescu DM, DeMarchis EH, Almukhamedova O, Dooronbekova A, Pulatov D, et al. Screening and rapid molecular diagnosis of tuberculosis in prisons in Russia and Eastern Europe: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2012; 9:e1001348.

41. World Health Organization. WHO guidelines for the treatments of Chlamydia trachomatis. Genève: 2015. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246165/1/9789241549714-eng.pdf?ua=1>; último acceso: 24 de febrero de 2018.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI-TOF	PNT-EE-01	
		Edición N° 01	Página 1 de 8

PNT-EE-01

Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI-TOF

ELABORADO		REVISADO Y APROBADO	
Nombre / Firma	Fecha	Nombre / Firma	Fecha

EDICIÓN	FECHA	ALCANCE DE LAS MODIFICACIONES
01		Edición inicial

COPIA REGISTRADA N°.....ASIGNADA A.....

Este documento es propiedad del Servicio de Microbiología del Hospital/Centro.....
La información en él contenida no podrá reproducirse total ni parcialmente sin autorización escrita del Responsable de su elaboración. Las copias no registradas no se mantienen actualizadas a sus destinatarios.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI- TOF	PNT-EE-01	
		Edición N° 01	Página 2 de 8

1. PROPÓSITO Y ALCANCE

Estudiar el impacto en los resultados clínicos del paciente (impacto clínico) y en el coste hospitalario total (impacto económico) del paciente tras la implantación del sistema MALDI-TOF en el laboratorio de Microbiología y la información inmediata del resultado de las identificaciones.

2. FUNDAMENTO

Estudio de coste-efectividad / coste-beneficio.

3. DOCUMENTOS DE CONSULTA

Basado en:

1. Patel TS, Kaakeh R, Nagel JL, Newton DW, Stevenson JG. 2017. Cost analysis of implementing matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry plus real-time antimicrobial stewardship intervention for bloodstream infections. J Clin Microbiol 55:60–67.
2. Galar A, Leiva J, Espinosa M, Guillén-Grima F, Hernández S, Yuste JR. Clinical and economic evaluation of the impact of rapid microbiological diagnostic testing. J Infect 2012; 65:

4. TÍTULO Y RESUMEN

4.1. TÍTULO

Estudio de coste-efectividad de la implantación del sistema MALDI-TOF en la identificación de aislamientos microbiológicos a partir de muestras clínicas.

4.2. RESUMEN

4.2.1. Objetivos. Evaluar el impacto clínico y económico de la introducción del sistema MALDI-TOF en la identificación de microorganismos.

4.2.2. Perspectiva. El sistema MALDI-TOF permite una información mas precoz de los resultados de identificación de bacterias y hongos aislados de muestras clínicas. Aunque el desembolso inicial supone una fuerte inversión, la menor necesidad de subcultivos, de generación de residuos y de requerimiento de técnicas alternativas como la secuenciación para microorganismos no identificados y de tiempo del técnico que las técnicas convencionales, le hace ser más eficiente. Además la información más rápida de los resultados tiene un impacto clínico y económico como se ha demostrado en distintas publicaciones.

4.2.3. Hipótesis. La implantación del sistema MALDI-TOF, a pesar del desembolso económico inicial, supone un ahorro con respecto a los sistemas convencionales. Además, la información rápida de los resultados de la identificación de los microorganismos a los clínicos y/o a los programas de optimización de terapia antimicrobiana tiene impacto clínico y económico positivo.

4.2.4. Entorno. Estudio realizado en pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico de infección y evaluados por el área de Enfermedades Infecciosas.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI-TOF	PNT-EE-01	
		Edición N° 01	Página 3 de 8

4.2.5. Métodos. La estimación de los valores de los parámetros estudiados se obtuvo a partir de la comparación del estudio prospectivo (información rápida) frente a los obtenidos de un estudio retrospectivo (información convencional) con la ayuda del Sistema Informático Hospitalario (SIH).

5. INTRODUCCIÓN

5.1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El inicio rápido y dirigido de la terapia antimicrobiana es la base del tratamiento eficaz de los pacientes con enfermedades infecciosas. Por otra parte, el aumento de las tasas de resistencia a los antimicrobianos ha llevado a un elevado uso de terapia empírica cuando no inapropiada. Además del coste económico que genera y el daño que puede causar al paciente, la innecesaria y la inadecuada prescripción de antibióticos tiene una importante repercusión epidemiológica, ya que conduce a la selección de microorganismos resistentes y a la sobreinfección por microorganismos multirresistentes. Por todo ello el tiempo requerido para la identificación bacteriana y las pruebas de sensibilidad tienen un impacto crítico en la implantación de una terapia adecuada. El sistema MALDI-TOF permite una identificación fiable en pocos minutos de especies de bacterias y levaduras aisladas en medios de cultivo a partir de muestras clínicas. La mejora en la rapidez de la información de los resultados tiene interés en los programas de optimización de la terapia antimicrobiana.

La implantación del sistema MALDI-TOF para la identificación precoz de aislamientos de bacterias a partir de muestras clínicas de pacientes con enfermedades infecciosas con intervención del equipo de optimización de terapia antimicrobiana o el clínico responsable del paciente permite la implantación precoz de una terapia antibiótica adecuada con la mejora de los resultados clínicos y la disminución de los costes.

6. MÉTODOS

6.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

En cada período de tiempo se incluirán todos los pacientes hospitalizados que cumplan los siguientes criterios: a) pacientes con diagnóstico de infección y tratados por el área de Enfermedades Infecciosas, y b) los pacientes con infecciones bacterianas de los cuales se realizó un aislamiento clínicamente significativo. Se ha determinado teniendo en cuenta los datos obtenidos en Galar A, et al (2012), que para detectar una disminución del gasto medio por paciente de 3000€ (24%), mediante una prueba unilateral, con una confianza del 95% y una potencia del 80% se requieren un total de 338 pacientes, 169 pacientes por grupo. Los cálculos estadísticos de tamaño muestral han sido realizados con el programa Siz version 2.0 de Cytel Software.

6.2. ENTORNO DEL ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo por el Servicio de Microbiología Clínica en colaboración con el área de Enfermedades Infecciosas. El diseño está adaptado para laboratorios de Microbiología Clínica donde la actividad de rutina se realiza entre las 8:00 h y las 15:00 h y no se realiza información de los resultados en horario de tarde.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI-TOF	PNT-EE-01	
		Edición N° 01	Página 4 de 8

6.3. PERSPECTIVA

El estudio se ha diseñado bajo la perspectiva de la organización del flujo de trabajo e información de los resultados de la identificación de los aislamientos clínicos en el Servicio de Microbiología y con el objetivo de la mejora asistencial del paciente.

6.4 INTERVENCIONES COMPARADAS

En ambos grupos de estudio, la identificación de los aislamientos bacterianos obtenidos de las muestras recibidas para cultivo bacteriano de rutina se realizará mediante el sistema MALDI-TOF (grupo intervención) y mediante sistemas convencionales automatizados (grupo control). Las pruebas de sensibilidad a los agentes antimicrobianos se realizarán mediante sistema automatizado, difusión con discos o difusión en gradiente de concentración, siguiendo los protocolos del laboratorio de forma similar en ambos grupos. Los resultados serán informados directamente por un microbiólogo clínico.

A) Grupo intervención: los resultados de identificación se informarán directamente por el microbiólogo al médico prescriptor y al médico del área de Enfermedades Infecciosas por teléfono y a través del sistema informático del laboratorio (hasta las 15:00 h) tan pronto como estén disponibles en el mismo día del análisis por el sistema MALDI-TOF. Aquellos aislamientos que requieran pruebas adicionales para su identificación completa se informarán a nivel de género cuando sea posible y posteriormente cuando se disponga de la identificación definitiva de la especie bacteriana. Los resultados de las pruebas de sensibilidad obtenidos por métodos convencionales se informarán por teléfono por el microbiólogo al médico prescriptor y al médico del área de Enfermedades Infecciosas al día siguiente tan pronto como sea posible, y mediante el sistema de información del laboratorio. Se introducirá en el sistema informático del laboratorio de Microbiología la fecha y la hora de la información.

B) Grupo control: los resultados de las pruebas de identificación y de sensibilidad a los agentes antimicrobianos realizadas mediante sistemas convencionales se informarán directamente por el microbiólogo al médico prescriptor y al médico del área de Enfermedades Infecciosas por teléfono y por el sistema informático del laboratorio al día siguiente de la realización de las pruebas, siguiendo el flujo tradicional de trabajo del laboratorio.

La recogida, transporte y conservación de muestras para cultivo posterior se llevarán a cabo de acuerdo con las recomendaciones generales de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Se definirá como "cultivo índice positivo" el primer cultivo del que se aísle(n) una o más bacterias y "caso" como todos los microorganismos con implicación clínica aislados, identificados y obtenido su perfil de sensibilidad a los antimicrobianos. La información clínica y económica será analizada desde este momento hasta el alta o el fallecimiento del paciente.

6.5. TIPO DE ESTUDIO ECONÓMICO

Se realiza un estudio coste efectividad y coste beneficio.

6.6. HORIZONTE TEMPORAL

Este estudio se realizará sobre datos recogidos durante un período de un año, a partir de enero de 2018 hasta diciembre de 2019. El estudio incluirá un grupo control (histórico) desde de enero de 2018 hasta di-

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI-TOF	PNT-EE-01	
		Edición N° 01	Página 5 de 8

ciembre de 2018, y un grupo de intervención, desde enero de 2019 hasta diciembre 2019. Para el estudio económico se debe hacer ajuste al último año con el Índice de Precios al Consumo (IPC). Si el número de muestras recibidas en el laboratorio de Microbiología es elevado se puede realizar en dos periodos de 6 meses (1 año) no requiriendo hacer ajuste de IPC al último año.

7. ANÁLISIS DE COSTES

7.1. DATOS DE EFICACIA Y EFECTIVIDAD

Las variables a evaluar serán la gravedad de la enfermedad subyacente, según los criterios de McCabe-Jackson, la puntuación de comorbilidad de Charlson, el tipo de enfermedad infecciosa, aislamientos microbiológicos, el origen de la muestra que dio lugar al “cultivo índice positivo”, la duración de la estancia hospitalaria en la “Unidad de Hospitalización convencional” (Unidad de Cuidados no Intensivos) y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y las tasas de mortalidad (mortalidad total evaluada a los 30 días del alta y la mortalidad atribuible a la infección asociada con el cultivo índice positivo). Se registrarán también los tiempos de recogida, llegada y procesamiento de muestras, y los tiempos de la información telefónica y automatizada de los resultados de las pruebas de identificación y sensibilidad a los agentes antimicrobianos.

Los datos se obtendrán del sistema informático del laboratorio, del sistema informático de la historia clínica y del sistema informático de costes

7.2. IMPUTACIÓN DE COSTES

7.2.1. Costes de identificación

Tanto para el grupo control (sistema convencional) como para el grupo intervención (MALDI-TOF) se realiza el cálculo del coste por identificación. El coste total por identificación sería el coste del reactivo (reactivos asociados con métodos microbiológicos tradicionales y MALDI-TOF y calculados directamente para cada muestra en el estudio) + coste del tiempo del técnico [tiempo de identificación por aislamiento (minutos) X número de aislados identificados X salario medio del técnico de base (por minuto) + coste de mantenimiento /aislamiento (cantidad real de mantenimiento anual establecido en el contrato por el número total de aislamientos identificados).

En el coste de los reactivos hay que incluir las repeticiones que hay que realizar para conseguir una identificación fiable y los costes relacionados con la realización de pruebas adicionales (por ejemplo, secuenciación del gen ARNr 16S) requeridas para la identificación de especies bacterianas que no fue posible mediante MALDI-TOF o por el sistema convencional.

7.2.2. Impacto económico

Para el estudio económico, se recogerán los costes fijos directos, costes variables directos y los costes indirectos durante la hospitalización. Los costes directos se calcularán mediante la estimación de los recursos necesarios para la realización de todas las pruebas, la consulta del paciente, o la operación. Los costes hospitalarios restantes no incluidos en estas categorías de costes (electricidad, agua, servicios generales, etc), se consideran como costes indirectos. Como ejemplo de costes variables directo serán considerados los productos farmacéuticos (precio de compra) y un coste fijo directo, el personal de farmacia. Se evaluarán y compararán todos los recursos consumidos por los pacientes. El coste total se dividirá para su análisis en las siguientes diferentes categorías, que se excluyen mutuamente: 1) las actuaciones clínicas, que incluyen el conjunto de las pruebas realizadas sobre el paciente, con exclusión de las que se realizan en el laboratorio; 2) actuaciones de laboratorio, que incluyen las pruebas realizadas por los servicios de

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI-TOF	PNT-EE-01	
		Edición N° 01	Página 6 de 8

laboratorio, con exclusión de las que se realizan en el Servicio de Microbiología Clínica; 3) actuaciones del laboratorio de Microbiología, que incluyen las pruebas realizadas en el Servicio de Microbiología Clínica; 4) productos farmacéuticos, que incluye el coste farmacéutico total y el consumo de antibióticos; 5) la estancia en el hospital, lo que representa el coste asociado exclusivamente a la hospitalización del paciente; y 6) otros costes, que incluyen los gastos de quirófano, banco de sangre, anestesia y honorarios médicos. Con el fin de facilitar la comparación de los resultados en un período de tiempo, todos los valores (en euros) que habían sido calculados para cada año y el paciente en ambos grupos de estudio serán actualizados a 2019 utilizando el Índice de Precios al Consumo (<http://www.ine.es/calcula>).

7.3 REQUERIMIENTOS

- Laboratorio de Microbiología Clínica con actividad mínima entre las 8:00 h y las 15:00 h.
- Sistema MALDI-TOF.
- Sistemas convencionales de identificación y antibiograma.
- Sistema Informático del Laboratorio.
- Sistema Informático de Historia Clínica.
- Sistema Informático de Costes.

8. RESULTADOS

8.1. MEDIDA DE LOS RESULTADOS

En el estudio de coste-efectividad se midió la duración de la estancia hospitalaria en la "Unidad de Hospitalización Convencional" (Unidad de Cuidados no Intensivos) y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y las tasas de mortalidad (mortalidad total evaluada a los 30 días del alta y la mortalidad atribuible a la infección asociada con el cultivo índice positivo).

8.2. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Análisis separado de costes y beneficios en salud incrementales. Razón coste-resultado en salud incremental comparando las estrategias evaluadas. Se indicará la desviación estándar o intervalo de confianza del 75% de costes, impacto en salud y razón coste-resultado incremental.

En el análisis coste-beneficio, la alternativa que proporcione un mayor "beneficio neto" (beneficios en salud – costes de identificación) será la dominante cuando los costes en identificación del grupo intervención (sistema MALDI-TOF) supere al grupo control (sistema convencional).

8.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis se realizarán utilizando el STATAT o un programa similar. Se usará estadística descriptiva apropiada para analizar todos los datos demográficos. Todas las variables dicotómicas se analizarán mediante la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas de distribución normal se analizarán usando la prueba t de Student de 2 colas. Las variables continuas no distribuidas normalmente, incluidos los costes, se analizarán usando la prueba U de Mann-Whitney. Se considera estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI-TOF	PNT-EE-01	
		Edición N° 1	Página 7 de 8

8.4. TRANSFERIBILIDAD DE LOS RESULTADOS

Los resultados de los estudios coste efectividad y coste beneficio no son necesariamente extrapolables de unos centros hospitalarios a otros, ya que el precio de los sistemas de identificación tanto convencional como MALDI TOF depende del procedimiento de compra seguido por cada institución y del sistema de pago al proveedor.

Igualmente ocurre con el impacto económico, ya que los costes fijos directos, costes variables directos y los costes indirectos durante la hospitalización varían de una institución hospitalaria a otra.

9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La alternativa que proporcione un mayor “beneficio neto” (beneficios en salud – costes de identificación) será la dominante. Si en el grupo intervención, la nueva prueba es más efectiva y menos costosa que el grupo control, la recomendación será la incorporación del sistema MALDI-TOF y la sistemática de trabajo. En cambio, si el beneficio en salud es inferior y el coste de la identificación es superior al grupo control, la recomendación sería su rechazo.

Cuando los costes en identificación del grupo intervención (sistema MALDI-TOF) supere al grupo control (sistema convencional) la elección de la prueba dependerá del grado de aceptación del incremento del coste y del impacto clínico en el contexto global del manejo del paciente (la duración de la estancia hospitalaria en la Unidad de Hospitalización Convencional y en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y las tasas de mortalidad (a los 30 días del alta y la atribuible a la infección asociada con el cultivo índice positivo).

10. LIMITACIONES

La principal limitación radica en la presencia de diferencias significativas entre ambos grupos. Los dos grupos no deben presentar diferencias significativas en los criterios de McCabe-Jackson, en el índice de Charlson, en los tipos de enfermedad infecciosa, ni en los aislamientos microbiológicos.

Si se utiliza como control un grupo histórico y en ese periodo no se informa al clínico del área de Enfermedades Infecciosas, esto puede ser un factor de confusión.

Si en el centro hay implantado un programa PROA, la inclusión de unos casos si y de otros no en la revisión del equipo PROA puede ser otro factor de confusión. En la comparación de ambos grupos hay que tener en cuenta por tanto estos factores.

En el diseño se pueden incluir las modificaciones que permitan el horario de actividad en el laboratorio.

11. FINANCIACIÓN

El soporte financiero para la realización de este estudio será aportado en su totalidad por el hospital de cada autor.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Impacto clínico y económico de la información inmediata al cultivo obtenida mediante MALDI-TOF	PNT-EE-01	
		Edición N° 1	Página 8 de 8

12. CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflicto de intereses.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio debe ser aprobado por el Comité de Ética Médica del centro.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40: 373e83.
2. Galar A, Leiva J, Espinosa M, Guillén-Grima F, Hernández S, Yuste JR. Clinical and economic evaluation of the impact of rapid microbiological diagnostic testing. J Infect 2012; 65:302-309.
3. McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. Arch Intern Med 1962; 110:847e64.
4. Patel TS, Kaakeh R, Nagel JL, Newton DW, Stevenson JG. Cost analysis of implementing matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry plus real-time antimicrobial stewardship intervention for bloodstream infections. J Clin Microbiol 2017; 55:60-67

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Estudio de evaluación de tecnología sanitaria	PNT-EE-02	
		Edición N° 01	Página 1 de 7

PNT-EE-02

Estudio de evaluación de tecnología sanitaria

ELABORADO		REVISADO Y APROBADO	
Nombre / Firma	Fecha	Nombre / Firma	Fecha

EDICIÓN	FECHA	ALCANCE DE LAS MODIFICACIONES
01		Edición inicial

COPIA REGISTRADA N°.....ASIGNADA A.....

Este documento es propiedad del Servicio de Microbiología del Hospital/Centro.....
La información en él contenida no podrá reproducirse total ni parcialmente sin autorización escrita del Responsable de su elaboración. Las copias no registradas no se mantienen actualizadas a sus destinatarios.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Estudio de evaluación de tecnología sanitaria	PNT-EE-02	
		Edición N° 02	Página 2 de 7

1. PROPÓSITO Y ALCANCE

Evaluar una estrategia de cribado citobioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) para decidir si practicar o no una PCR en tiempo real para la detección de los virus herpes simplex tipos 1 y 2 (VHS 1 y 2) en el diagnóstico de las meningoencefalitis de probable origen infeccioso.

2. FUNDAMENTO

La exclusión de VHS como causa de meningoencefalitis se puede predecir en función de la citoquímica del LCR. La ausencia de marcadores de inflamación en el LCR (<5 células/mm³ y proteínas <50 mg/dl) permitiría soslayar la práctica de una PCR en tiempo real específica frente a estos agentes, al menos en pacientes inmunocompetentes mayores de 2 años.

3. DOCUMENTOS DE CONSULTA

Basado en:

1. Hauser RG, Campbell SM, Brandt CA, Wang S. Cost-effectiveness study of criteria for screening cerebrospinal fluid to determine the need for herpes simplex virus PCR testing. J Clin Microbiol. 2017; 55:1566-1575.

4. MUESTRAS

4.1. TÍTULO

Estudio de coste-efectividad del cribado citobioquímico del líquido cefalorraquídeo para la indicación de la PCR en tiempo real de VHS tipos 1 y 2 en el diagnóstico de las meningoencefalitis.

4.2. RESUMEN

4.2.1. Objetivos. Evaluar la adopción de un criterio de cribado citobioquímico del LCR (<5 células/mm³ y proteínas <50 mg/dl) para decidir si practicar o no la PCR de VHS tipos 1 y 2 en el LCR.

4.2.2. Perspectiva. La adopción del criterio de cribado puede excluir erróneamente a pacientes con encefalitis por VHS de una prueba diagnóstica o, alternativamente, reducir el coste asociado a la práctica de estas pruebas sin impacto (o con un mínimo efecto) sobre la salud del paciente.

4.2.3. Entorno. Estudio multicéntrico en dos Departamentos de Salud de New Haven, Connecticut, USA.

4.2.4. Método. Estudio de modelización mediante análisis de decisión. La estimación de los valores de los parámetros se obtuvo a partir de datos propios y meta-análisis y estudios observacionales publicados en la literatura.

4.2.5. Resultados. La adopción del criterio descrito es coste efectivo cuando menos de 1 de cada 200 pacientes eximidos de la prueba realmente tenían una encefalitis herpética. El modelo es robusto puesto que permanece insensible a las variaciones en el coste de la prueba, la prevalencia de la infección por VHS y variaciones aleatorias de las asunciones del estudio.

4.2.6. Conclusiones. La adopción de criterios de cribado para practicar la PCR de VHS en LCR es una propuesta coste-efectiva.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Estudio de evaluación de tecnología sanitaria	PNT-EE-02	
		Edición N° 02	Página 3 de 7

5. INTRODUCCIÓN

5.1. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

La posibilidad de excluir la presencia de una infección del sistema nervioso central (SNC) por VHS tipos 1 y 2 sin que haya que practicar una PCR en tiempo real ha sido escrutada recientemente en la literatura. Quienes apoyan esta estrategia lo hacen por:

- a) La PCR de VHS tiene un ratio de positividad muy baja, entre el 1% y el 3%. La mayoría de los resultados positivos no son verdaderos positivos.
- b) El coste de las PCR para VHS es alto.
- c) La exclusión de VHS atendiendo a las características clínicas y los hallazgos del laboratorio tiene un coste mínimo.
- d) El cribado podría limitar el uso innecesario de antivirales, siempre que se disponga antes de los resultados del laboratorio que de los de la PCR.

Los detractores de esta estrategia argumentan que la exclusión incorrecta de VHS como causa de encefalitis, siendo el responsable, podría resultar deletéreo para el paciente.

6. MÉTODOS

6.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

Se detallan las características demográficas y clínicas de los pacientes del grupo de estudio (base o referencia) y cómo éstos fueron seleccionados. El grupo estudio incluye pacientes con sospecha de encefalitis de los que se ha obtenido un LCR para el estudio de VHS mediante técnicas de biología molecular. El modelo de análisis de decisión se realiza con base en un paciente hipotético con una edad de 50 años, con sospecha de encefalitis vírica que recibe tratamiento con aciclovir y al que se le realiza un estudio bioquímico de leucocitos y proteínas en el líquido cefalorraquídeo de acuerdo con los estándares de salud. Quedan excluidos del análisis los pacientes con infección por el VIH, menores de 2 años o sometidos a trasplante de órgano sólido. El gasto sanitario derivado de esta intervención se extrapola a posteriori a la población general de acuerdo con la incidencia de la enfermedad en esta población.

6.2. ENTORNO DEL ESTUDIO

Estudio multicéntrico realizado en dos Departamentos de Salud de New Haven, Connecticut, USA.

6.3. PERSPECTIVA

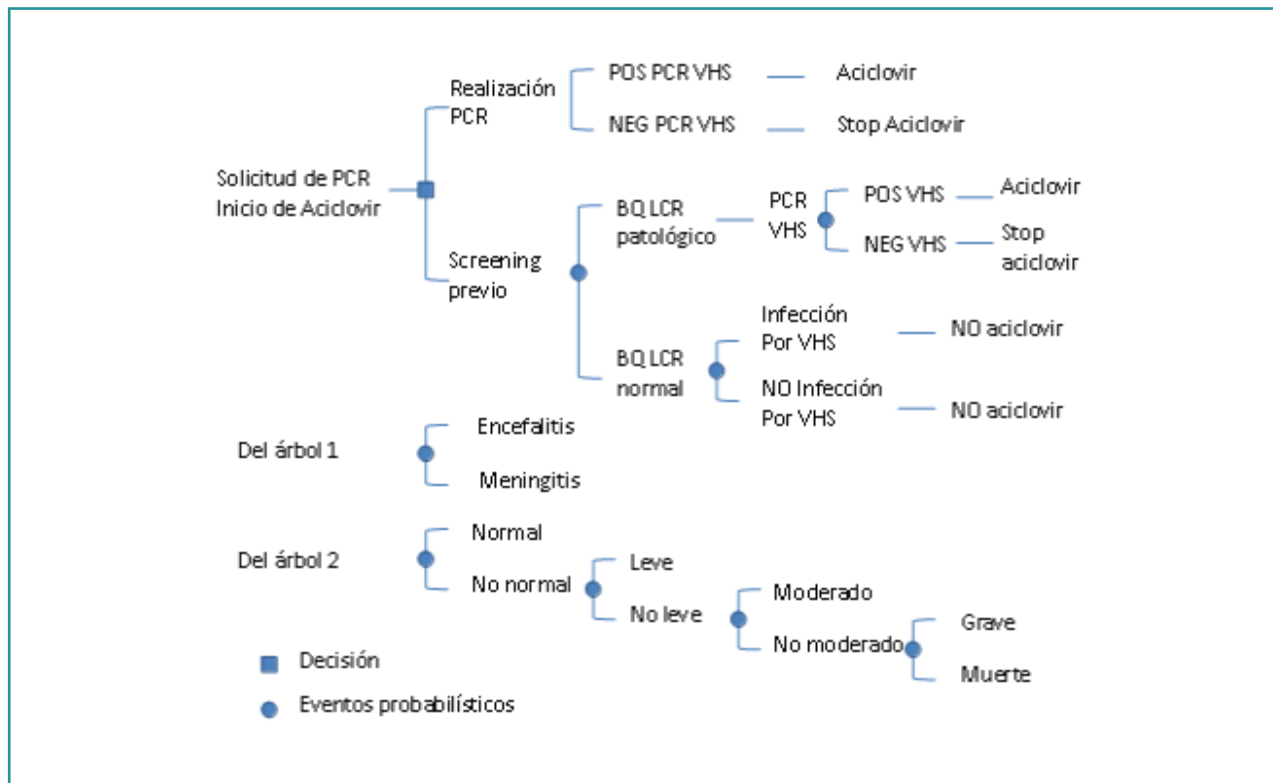
Social.

6.4 INTERVENCIONES COMPARADAS

Se compara el uso o no del criterio citobioquímico a que se ha aludido en el manejo de la encefalitis posiblemente herpética. La segunda de estas estrategias es la de referencia-comparador- (práctica sistemática de la PCR ante la sospecha clínica). En la figura 1 se muestran los sucesos posibles según la estrategia elegida (decisión de hacer o no el cribado). Igualmente se indican dos eventos probabilísticos de interés en el análisis: el diagnóstico sindrómico final (meningitis/encefalitis) y la evolución clínica del proceso.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospital.....	Estudio de evaluación de tecnología sanitaria	PNT-EE-02	
		Edición N° 01	Página 4 de 7

Figura 1. Intervenciones comparadas: sucesos posibles según la estrategia elegida



6.5. TIPO DE ESTUDIO ECONÓMICO

Se realiza un estudio coste utilidad.

6.6. HORIZONTE TEMPORAL

Expectativa de vida para un paciente de 50 años (31 años).

7. ANÁLISIS DE COSTES

7.1. TASA DE DESCUENTO PARA COSTES Y BENEFICIOS

La tasa de descuento utilizada en este estudio fue del 3%.

7.2. DATOS DE EFICACIA Y EFECTIVIDAD

Los datos de eficacia y efectividad de la PCR en tiempo real para la detección de VHS tipos 1 y 2 utilizados en el estudio provienen de dos cohortes históricas en el área de salud de Yale-New Haven Health System y Veterans Health Administration (VA), que incluyeron únicamente a pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio y una muestra aleatoria de pacientes control con PCR VHS negativa y de estudios observacionales publicados.

Servicio / Unidad de Microbiología Hospita- l.....	Estudio de evaluación de tecnología sanitaria	PNT-EE-02	
		Edición N° 01	Página 5 de 7

De interés:

- a) En estas dos series no hubo casos con PCR VHS positiva y una citoquímica normal de LCR.
- b) La ratio de PCR positiva fue del 2%.
- c) El 18,9% de los pacientes con una PCR positiva de VHS tuvieron un diagnóstico definitivo de encefalitis al alta.
- d) La presencia de una citobioquímica anormal del LCR no cambió la probabilidad de que un paciente una PCR de VHS positiva tuviera en efecto una encefalitis herpética.

7.3 IMPUTACIÓN DE COSTES

Se imputaron los siguientes costes (directos e indirectos) sanitarios (ver tabla 1):

- a) Coste total de la PCR de VHS (incluye precio unitario de la prueba y costes en personal de acuerdo con el tiempo estimado de dedicación a la práctica de la prueba).
- b) Tratamiento con aciclovir, 30 mg/kg/día, IV: tratamiento 21 días (datos de farmacia de los centros participantes).
- c) Coste de hospitalización (varía según sea meningitis o encefalitis y la gravedad del proceso: leve, moderado), deducidos de estudios publicados y propios de los hospitales tributarios de los Departamentos de Salud participantes.
- d) Se incluyen los gastos asociados a los cuidados por discapacidad, pero no los gastos atribuibles a la pérdida de productividad.

Tabla 1. Imputación de costes directos e indirectos

Coste en dólares (2011)	
	Base (intervalo)
Test, PCR VHS en LCR	330 (220-450)
Terapia con Aciclovir, 30 mg/kg/día, IV (diariamente)	260 (150-400)
Hospitalización, meningitis viral	8.170 (5.200-11.000)
Hospitalización, encefalitis viral	54.210
Normal	33.920 (24.750-44.420)
Leve	33.920 (24.750-44.420)
Moderado	43.630 (34.360-51.200)
Severo	100.420 (90.900-110.430)
Muerte	100.420 (90.900-110.430)
Costes por el cuidado asociado según la discapacidad, (anual)	
Normal	2.790 (2.070-3.630)
Leve	2.790 (2.070-3.630)
Moderada	5.650 (4.530-6.870)
Severa	14.330 (7.740-23.220)

Se asume que los clínicos disponían del resultado de la PCR en un día y que el aciclovir se administraba durante un solo día si la PCR resultaba negativa. El coste de los cuidados asociados al fallecimiento de los pacientes fue estimado en 39.640 dólares.

7.4. MODELIZACIÓN

Modelos basados en árboles de decisión. Análisis de resultados mediante TreeAge Pro 2011® (Tree Age Software Inc. Williamston, MA, USA).

Servicio / Unidad de Microbiología Hospi- tal.....	Estudio de evaluación de tecnología sanitaria	PNT-EE-02	
		Edición N° 01	Página 6 de 7

8. RESULTADOS

8.1. MEDIDA DE LOS RESULTADOS

El *outcome* primario fue la diferencia en la esperanza de vida ajustada por calidad de vida (AVAC) entre las dos estrategias (AVACs ganados). El peso de los ajustes sobre la calidad de vida se extrajo de la literatura. La esperanza de vida media ajustada por calidad de vida, el peso de la disminución de la calidad de vida con la edad y las diferentes preferencias dependiendo de los resultados neurológicos se basaron también en la literatura disponible (cuestionario EQ-5D).

8.2. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Razón coste-resultado en salud incremental comparando las estrategias evaluadas (ver tabla 2). Se utilizó como valor umbral asumible el de 100.000 dólares de gasto incremental por AVAC.

De acuerdo con la literatura disponible y la experiencia propia se consideraron los siguientes valores para los distintos eventos incluidos en el modelo.

Tabla 2. Razón coste-resultado en salud incremental comparando las estrategias evaluadas.

Probabilidad estimada (x100)	
	Base (rango)
PCR VHS Positiva	0.020 (0.014-0.027)
Citoquímica LCR normal	0.448 (0.324-0.578)
PCR VHS positiva, con citoquímica LCR normal	0 (0-0.01)
Encefalitis si PCR VHS positiva	0.189 (0.115-0.295)
Pronóstico de encefalitis por VHS tratada con aciclovir	
Normal	0.14 (0.06-0.25)
Leve	0.23 (0.15-0.32)
Moderada	0.28 (0.22-0.34)
Severa	0.2 (0.16-0.23)
Muerte	0.15
Pronóstico de encefalitis por VHS NO tratada con aciclovir	
Normal	0.057 (0.048-0.067)
Leve	0.093 (0.084-0.102)
Moderada	0.05 (0.042-0.059)
Severa	0.100 (0.037-0.190)
Muerte	0.7
Pronóstico de meningitis por VHS tratada o no con aciclovir	
Normal	0.8 (0.69-0.89)
Leve	0.2
Moderada	0
Severa	0
Muerte	0
Pronóstico en casos de meningoencefalitis en que no se acredita infección por VHS	
Normal	0.155 (0.072-0.264)
Leve	0.255 (0.176-0.340)
Moderada	0.19 (0.135-0.250)
Severa	0.21 (0.171-0.249)
Muerte	0.19
Estimación de utilidades en salud a partir de medidas de resultados basadas en preferencias	
Preferencia por edad	
50	0.854
60	0.829
70	0.811
80	0.755
Preferencia por estatus neurológico	
Normal	1
Leve	0.82 (0.60-0.97)
Moderada	0.52 (0.33-0.71)
Severa	0.16 (0.02-0.39)
Muerte	0

Servicio / Unidad de Microbiología Hospi- tal.....	Estudio de evaluación de tecnología sanitaria	PNT-EE-02	
		Edición N° 01	Página 7 de 7

Además, se estima la esperanza de vida con secuelas graves en 3,8 años y la esperanza de vida sin secuelas graves en 31 años.

8.3. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico mediante simulaciones de múltiples casos (método de Monte Carlo) tomando los valores estimados en la tabla 2. Los test de robustez del modelo indicaron que la estrategia era coste-efectiva en un 98,7% de las simulaciones. Estas estimaciones utilizaron un umbral de 100.000€ /AVAC. La variación de 50.000 a 100.000€ por AVAC no cambió la estimación de forma sustancial.

8.4. TRANSFERIBILIDAD DE LOS RESULTADOS

Se extrapoló la diferencia de costes entre las dos estrategias a la población general de Estados Unidos.

9. CONCLUSIONES

La estrategia de cribado propuesta para practicar la PCR de VHS tipos 1 y 2 en el LCR es coste-efectiva siempre que los falsos negativos supongan menos de 1/200 pacientes con una infección del SNC por VHS (un 98,7% de las simulaciones en un modelo de Monte Carlo). La implementación de esta estrategia en Estados Unidos generaría un ahorro de aproximadamente 127.000.000 de dólares anualmente (rango, 95-158 millones).

10. FINANCIACIÓN

Financiación pública.

11. CONFLICTO DE INTERESES

No se declaran conflictos de intereses.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Hauser RG, Campbell SM, Brandt CA, Wang S. Cost-effectiveness study of criteria for screening cerebrospinal fluid to determine the need for herpes simplex virus PCR testing. J Clin Microbiol. 2017; 55:1566-1575.