



Departamento de Economía de la Salud
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud de Chile

**COSTO-EFECTIVIDAD DEL SCREENING Y TRATAMIENTO DE
MUJERES EMBARAZADAS Y RECIÉN NACIDOS POR
TRASMISIÓN DE CHAGAS CONGÉNITO**

RESUMEN EJECUTIVO

Octubre - 2012

Revisado – Enero 2013

RESUMEN EJECUTIVO

Informe preparado por los siguientes profesionales del DESAL:

Marianela Castillo Riquelme

Sergio Loayza Saldivia

Carla Castillo Laborde

Berenice Freile Gutiérrez

Octubre - 2012

Revisado – Enero 2013

RESUMEN EJECUTIVO¹

Introducción

La tripanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas es una enfermedad parasitaria vectorial producida por un protozoo flagelado, *Trypanosoma cruzi* (Tc), con prevalencia en 17 países de América. En Chile, el vector portador del parásito se distribuye desde el extremo norte hasta la sexta región, considerándose ese territorio como zona endémica. Desde el año 1999 nuestro país cuenta con la certificación de la interrupción de la transmisión vectorial de la enfermedad y desde el año 2008 se realiza screening integral en bancos de sangre, permitiendo controlar también la transmisión por esa vía. Sin embargo, la transmisión congénita de Chagas de mujeres en edad reproductiva ya infectadas, hacia sus bebés, aún existe.

En consideración a la creciente evidencia sobre la eficacia del tratamiento temprano en niños positivos a Chagas y la recomendación actual de la OMS en este sentido (World Health Assembly 2010; Carlier et al. 2011), es que surge la necesidad de llevar a cabo una evaluación económica (EE) para explorar la relación costo-efectividad de una política nacional de screening a mujeres embarazadas y a los recién nacidos de madres positivas a esta enfermedad. Esta estrategia va acompañada del tratamiento actualmente disponible en el país, tanto para la mujer (después del período de lactancia materna) como para el niño con el medicamento Nifurtimox (Bayer).

Métodos

La metodología estándar para las Evaluaciones Económicas (EE) en salud ha sido ampliamente difundida a nivel internacional (ver Drummond et al. 2005 y Gold et al. 1996), además, en nuestro país se ha emitido la primera Guía para la Evaluación Económica que entrega lineamientos a este tipo de estudio (MINSAL 2011a).

¹ El informe completo de este estudio estará disponible próximamente en la página web del Departamento de Economía de Salud (<http://desal.minsal.cl/>), consultas a Marianela Castillo (marianela.castillo@minsal.cl)

Una evaluación económica es un análisis que busca informar eficiencia en el uso de recursos, ya sea desde una mirada técnica o de asignación. Para esto, se realiza un análisis comparativo de los costos y de los beneficios (*outcomes*) en salud de dos o más intervenciones sanitarias, obteniéndose una valoración por unidad extra de salud al pasar de una estrategia a otra. Este valor se conoce como ICER, sigla en inglés de Razón Incremental de Costo Efectividad (*Incremental Cost-effectiveness Ratio*), el cual al ser comparado con un umbral de costo-efectividad o bien al establecer un ranking de intervenciones nos permite emitir un juicio respecto de la eficiencia de cada escenario.

En este estudio y en consecuencia con los lineamientos para la EE propuestos en la Guía Metodológica, la perspectiva del análisis es la del sector público del sistema de salud. Se estructuró un estudio de costo-utilidad, con análisis de modelamiento Markov, programado en Excel. El modelo permite la simulación de la sobrevida tanto de una cohorte de mujeres embarazadas como la de recién nacidos (RN) de madres positivas. Se construyeron dos modelos (uno para las mujeres embarazadas y otro para los RN) con 7 estados de salud que representaban el estado sano, de infección crónica de Chagas en fase indeterminada, cuatro estados de condiciones crónicas sintomáticas o determinadas y el estado de absorción que corresponde a la muerte. Se definieron ciclos anuales para la transición entre estados. Esta estructura permite proyectar el curso natural de la condición en ausencia de screening (situación actual en el país) y el curso de la condición considerando la implementación del screening y tratamiento de las madres y niños con la enfermedad. Los modelos de Markov para la madre y el niño pueden verse en las Figuras 1 y 2.

Figura 1: Modelo de Markov para la Enfermedad de Chagas en la madre.

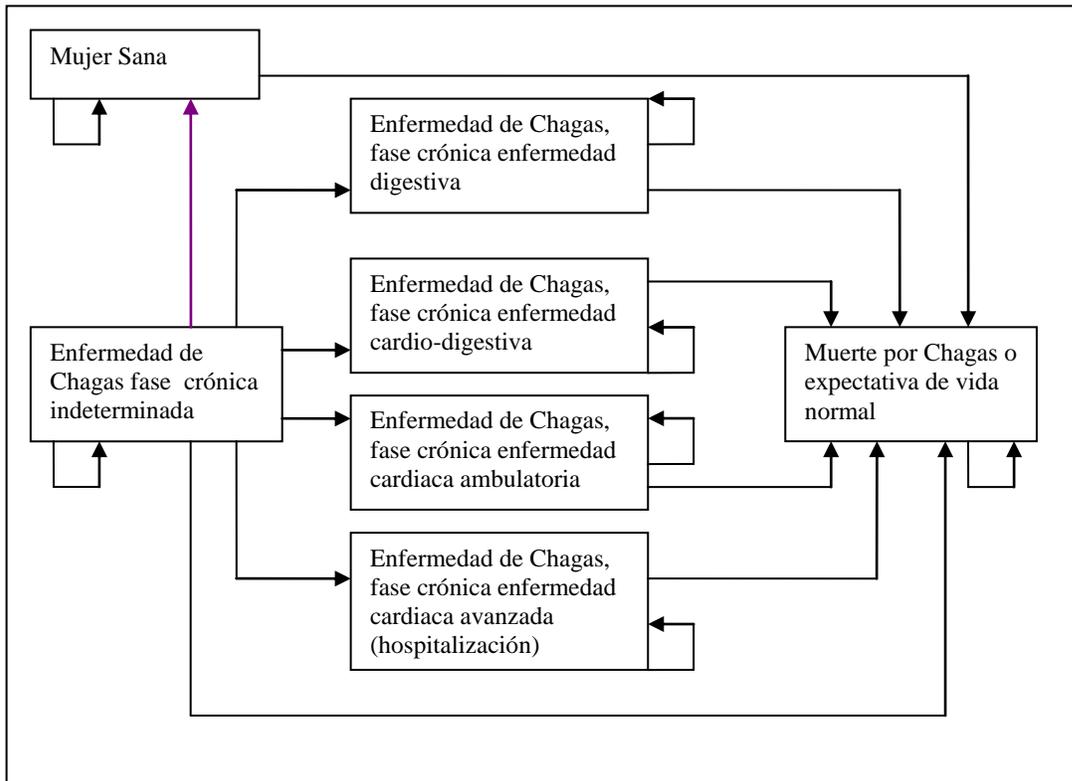
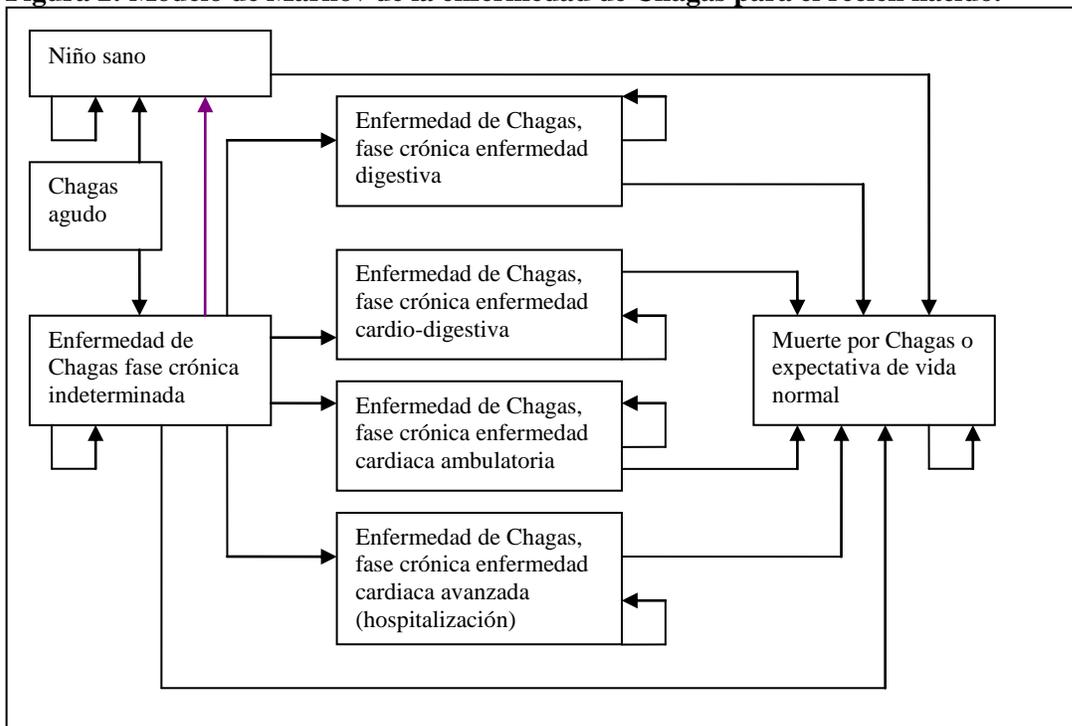


Figura 2: Modelo de Markov de la enfermedad de Chagas para el recién nacido.



Para efectos de evaluar esta estrategia, se consideraron dos alternativas, implementando el screening sólo en las zonas endémicas (regiones XV, metropolitana y de la I a la VI) e implementándolo a nivel nacional.

El modelo se pobló con datos epidemiológicos y demográficos de fuentes oficiales, y en caso de ausencia de estos, se acudió a la literatura y a la opinión de expertos. Todas las fuentes utilizadas son especificadas en las tablas de parámetros. Para definir los protocolos y costos de screening y tratamiento etiológico se consideraron las recomendaciones del Ministerio de Salud (MINSAL, 2011b; MINSAL, 2011c) y se sostuvieron reuniones con expertos para poder precisar el uso efectivo de algunos recursos. La efectividad del tratamiento con Nifurtimox (NFX) se obtuvo de la literatura internacional y la sensibilidad y especificidad de los diferentes test de screening del Instituto de Salud Pública (ISP).

Para la identificación de los costos de la etapa crónica de la enfermedad se levantó información en hospitales del sistema nacional de servicios de salud (SNSS) y se recurrió a la opinión de los coordinadores del programa de Chagas en estos establecimientos y a los médicos tratantes de pacientes con compromiso cardiológico y digestivo. Para la valorización de las prestaciones, se utilizó el vector de precios públicos del Estudio de Verificación de Costos del año 2009 (MINSAL, 2010a), actualizando los costos unitarios por el IPC a febrero del 2012. Para prestaciones no contenidas en el estudio antes mencionado y que forman parte de las canastas de atención definidas, se utilizó el Arancel MAI 2012 de FONASA. Para el fármaco NFX, se usó el precio público proveniente de CENABAST y para el examen PCR de Chagas el valor publicado por el ISP.

Los *outcomes* o efectos de la intervención fueron expresados en casos de afección crónica evitados y en Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALY² en inglés) prevenidas, los cuales fueron modelados a partir de los parámetros obtenidos de fuentes oficiales y de la evidencia disponible. Al igual que en los estudios de Carga de Enfermedad y de Costo-Efectividad del MINSAL (MINSAL 2008; MINSAL 2010b), en la construcción de DALYs se usó la función del peso por edades con una constante de 0,04. Costos y *outcomes* fueron descontados a la tasa del 3% de acuerdo a la recomendación actual de la Guía de EE

² DALY= Disability Adjusted Life Year, AVISA en los estudios de Carga de Enfermedad Chilenos.

(MINSAL 2011a). Para explorar la solidez de los resultados obtenidos, se llevó a cabo análisis de sensibilidad determinístico (ASD) y probabilístico (ASP). Los análisis de sensibilidad se realizaron sobre los parámetros que transmiten la principal incertidumbre en los valores empleados.

El modelo de Markov construido requirió que se establecieran los siguientes supuestos en relación a la historia natural de la enfermedad:

- Las mujeres embarazadas prevalentes se encuentran en etapa indeterminada de la enfermedad.
- No es posible transitar del estado sano al infectado (crónico indeterminado o determinado) tanto por la situación de interrupción de la transmisión vectorial en que se encuentra el país y por el control de la transmisión transfusional vía screening en bancos de sangre.
- La latencia para transitar desde la fase crónica indeterminada a la determinada es de 5 años (estimación promedio) para las madres y de 20 años para los recién nacidos (Apt et al. 2008a; Rassi et al. 2010).
- El tratamiento con NFX tiene un efecto curativo en una parte de las mujeres y de los recién nacidos infectados, lo que les permite transitar al estado sano (de acuerdo a la efectividad del NFX, ver Tabla 3).
- El estado de muerte recibe tanto muertes prematuras por Chagas como mortalidad general. Dado que se usan DALY, se define un peso por discapacidad 1 (ajustando por edad) al estado muerte, no siendo necesario separar en dos estados.

Resultados

a. Resultados de parámetros para el modelo

Basados en los resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2009 (MINSAL, 2010c) y juicio de expertos, se definió una prevalencia de Chagas para mujeres en edad fértil (grupo en riesgo de embarazo) de 0,52% a nivel nacional y para la zona endémica de 0,74%. La tasa de transferencia vertical por su parte correspondió a un 3% de los RNs de madres positivas (Verdugo, sfp; Apt, Zulantay et al. 2010). La Tabla 1 muestra estos parámetros epidemiológicos y otros relacionados con la enfermedad crónica, junto a los valores mínimos, máximos para el ASD y la distribución utilizada en el análisis de sensibilidad probabilístico.

Se consideró una sensibilidad y especificidad del 100% para el screening de la enfermedad en el RN, con un protocolo que considera 3 PCR (MINSAL, 2011b). En tanto, para el ELISA que se realiza en las embarazadas, la sensibilidad utilizada fue de 100% y la especificidad fue de 99,5%. Estos valores, basados en datos del ISP, fueron sensibilizados de acuerdo a las distribuciones estadísticas y rangos presentados en la Tabla 2. La efectividad del Nifurtimox, en términos de la reducción de patología crónica, se obtuvo de la reportada en la literatura considerándose en un 98% para el RN y de un 40% para la embarazada.

Tabla 1: antecedentes epidemiológicos de la enfermedad de Chagas usados en el modelo de Markov, con sus máximos y mínimos y fuente de la información

Parámetro	Valores			Distribución en ASP	Fuente
	Basal	Mín. ASD	Máx. ASD		
Prevalencia Chagas embarazadas país	0,52%	0,30%	0,70%	Beta	ENS 2009 (MINSAL 2010c) y juicio expertos
Prevalencia Chagas embarazada zona endémica	0,74%	Varía con prevalencia país y Relación Prevalencia Zona Endémica/País			
Relación Prevalencia Zona Endémica/País*	1,419	1,14	1,70	Triangular	
Tasa de transmisión vertical a nivel nacional.	3,00%	1%	7%	Beta	Verdugo (Estudio Ovalle), sin publicar; Apt, Zulantay et al. (2010)
Niños positivos que presentan sintomatología aguda	5,00%	0%	10%	Triangular	Reunión de expertos
Pacientes infectados que al cabo de 20 años desarrolla la condición crónica sintomática	40%	30%	70%	Uniforme	Literatura: Bern et al. 2007; Rassi et al. 2010; WHO, 2002
Pacientes crónicos sintomáticos con patología cardíaca	66,3%	-	-	Uniforme (Sobre la proporción Amb/Hosp en patol. cardíaca) Los porcentajes se ajustan internamente para sumar 100%)	Estudio egresos hospitalización, literatura internacional y opinión de expertos para la proporción de pacientes cardiopatas de atención ambulatoria.
Pacientes crónicos sintomáticos con patología digestiva	32,2%	-	-		
Pacientes crónicos sintomáticos con patología cardío-digestiva	1,5%	-	-		

* Este parámetro solo se sensibilizó para la comparación de la situación actual a la de screening en zona endémica. No se utilizó en la sensibilización al comparar el screening en zona endémica con el screening universal a nivel país para evitar inconsistencias del modelo.

Tabla 2: Parámetros de sensibilidad, especificidad de los test de screening y efectividad de tratamiento con Nifurtimox

Parámetro	Valores (ASD)			Distribución en ASP	Fuente
	Basal	Min. ASD	Máx. ASD		
Sensibilidad screening en RN (incluye PCR)	100%	90%	100%	-	ISP
Especificidad screening en RN (incluye PCR)	100%	90%	100%	-	ISP
Sensibilidad screening madre (Test Elisa indirecta confirmada con IFI)	100%	90-95%*	100%	Triangular	ISP
Especificidad screening madre (Test Elisa indirecta confirmada con IFI)	99,50%	90-95%*	100%	Triangular	ISP
Efectividad tratamiento con NFX en RN	98,00%	90%	100%	Triangular	W. Apt (2010)
Efectividad tratamiento con NFX en mujer	40,00%	20%	60%	Uniforme	Rassi et al. 2010

*Para el ASD se usó 90%, mientras que para ASP se utilizó 95%.

La Tabla 3 muestra algunos de los parámetros utilizados para la construcción de los DALY y la Tabla 4 muestra los costos de las diferentes intervenciones relacionadas con la enfermedad de Chagas. En este último caso aparecen los valores del screening y tratamiento etiológico de la enfermedad, así como los costos anuales asociados a la patología crónica dividida en cuatro grupos. Tres de estos grupos corresponden a pacientes que han requerido hospitalización por: patología digestiva, patología cardíaca y por ambas patologías. El cuarto grupo corresponde a pacientes con patología crónica cardíaca que recibe atención ambulatoria.

Tabla 3: Parámetros para el cálculo de DALY

Parámetro	Valor Basal	Fuente
Esperanza de vida al nacer (años)	78,70	Tabla de vida OMS, dato para Chile
Esperanza de vida mujer (al inicio etapa sintomática usando quinquenio 30-34 años)	52,8	Tabla de vida OMS, dato para Chile
Umbral de años de vida para determinación de muerte prematura en la región (MERCOSUR)	70	MINSAL, 2011d
Peso por discapacidad infección de Chagas	0,000	Murray et al. 1996
Peso por discapacidad paciente crónico sintomático sólo digestivo	0,240	Murray et al. 1996
Peso por discapacidad paciente crónico sintomático cardíaco ambulatorio	0,062	Murray et al. 1996
Peso por discapacidad paciente crónico sintomático cardíaco que registra hospitalizaciones	0,171	Murray et al. 1996
Peso por discapacidad paciente crónico sintomático tanto digestivo como cardio-digestivo	0,240	Murray et al. 1996
Promedio (años) de muerte prematura, paciente cardiomiopatía (CIE 10: 572)	4,23	Elaboración propia en base a datos de mortalidad asociados a Chagas (DEIS) y umbral muerte prematura MERCOSUR, (MINSAL 2011d)
Promedio (años) de muerte prematura, paciente digestivo (CIE 10: 573)	3,31	
Promedio (años) de muerte prematura, paciente cardio-digestivo	4,23	
Tasa de descuento para traer costos y <i>outcomes</i> a valor presente	0,03	Recomendación Guía EE, ver sensibilizaciones (MINSAL 2011a)

Tabla 4: Costos del screening, tratamiento y patología crónica Enfermedad de Chagas, madre e hijo (valores en pesos de Febrero- 2012)

Ítem de costo (Canasta)	Costo basal	ASD	ASP : aplicando variación +/- 30%		
			Mínimo	Máximo	Distribución
Costo screening por niño	\$167.840	+50%	\$117.488	\$218.192	Triangular
Costo total tratamiento niño	\$309.423	+50%	\$216.596	\$402.250	Triangular
Costo screening madre (unitario)	\$4.554	+50%	\$3.188	\$5.920	Triangular
Costo total tratamiento madre	\$545.391	+50%	\$381.774	\$709.008	Triangular
Costo (anual) tratamiento paciente crónico digestivo	\$ 724.229	-	Con error, estándar de costos en terreno		Distribución T
Costo (anual) tratamiento paciente crónico cardíaco de at ambulatoria	\$6.730	-	\$4.711	\$8.749	Triangular
Costo (anual) tratamiento paciente crónico cardíaco con hospitalizaciones	\$ 433.426	-	Con error estándar de costos en terreno		Distribución T
Costo (anual) tratamiento paciente crónico cardio-digestivo	\$643.844	-	\$450.691	\$836.997	Triangular
Costo (anual) tratamiento fibrilación auricular	\$62.074	-	\$43.452	\$80.696	Triangular

b. Resultados en escenario base

En términos poblacionales, con la estrategia de *screening*, si se considera una cohorte de 252.240 mujeres embarazadas (y equivalente número de recién nacidos), como la registrada el año 2009 en Chile, se lograría pesquisar 1.312 y 1.284 embarazadas con enfermedad de Chagas en fase indeterminada a nivel nacional (N) y en zonas endémicas (ZE), respectivamente. Con una de tasa transmisión vertical del 3%, los RNs infectados con la enfermedad serían 39,3 (N) y 38,5 (ZE)³. Si consideramos que el 40% de los infectados pasaría a etapa crónica determinada luego del periodo de latencia asintomático, con el tratamiento de NFX estaríamos evitando que 209,9 (N) y 205,4 (ZE) madres; y 14,7 (N) y 14,3 (ZE) niños desarrollen la enfermedad crónica sintomática. Dado que la mayor prevalencia es en zona endémica, al pasar de la estrategia focalizada en esa zona a la aplicación a nivel nacional, se evitarían 4,5 casos de enfermedad crónica sintomática en las madres y 0,4 en recién nacidos. La Tabla 5 muestra los parámetros poblacionales según la prevalencia propuesta y la tasa de trasmisión vertical, para una cohorte de RN.

³ Para mayor información y debido a que los resultados del modelamiento corresponden a “valores esperados”, se presenta el valor exacto estimado (con fracción decimal).

Tabla 5: Parámetros epidemiológicos, demográficos y enfermedad de Chagas

Parámetro	Valor Basal	Fuente
Número de nacidos vivos en Chile (2009)	252.240	Estadísticas Vitales para el año 2009 (INE, 2011),
Nacimientos en zonas endémicas	173.948	
Nacimientos en zonas no endémicas	78.292	
Casos embarazadas con Chagas (País)	1.312	Estimaciones en base a los parámetros de incidencia Chagas (N-ZE) de nacimientos del INE y parámetro de transmisión vertical de Enfermedad de Chagas.
Casos embarazadas con Chagas en zonas endémicas	1.284	
Casos embarazadas con Chagas en zonas no endémicas	28	
Casos de recién nacidos con Chagas	39,3	
Casos RN con Chagas en zonas endémicas	38,5	
Casos RN con Chagas en zonas no endémicas	(0,8) 1 aprox.	
Casos embarazadas con Chagas que desarrollarían la patología crónica sintomática, sin intervención (País - ZE)	524,7 - 513,4	Estimaciones del modelo en base a parámetros epidemiológicos, demográficos y de efectividad del tratamiento con NFX.
Casos embarazadas con Chagas que desarrollarían la patología crónica sintomática, con intervención (País)	314,8	
Casos embarazadas con Chagas que desarrollarían la patología crónica sintomática, con intervención (ZE)	308,0	
Casos RN con Chagas que desarrollarían la patología crónica sintomática, sin intervención (País- ZE)	15,0 - 14,6	
Casos RN con Chagas que desarrollarían la patología crónica sintomática, con intervención (País)	0,315	
Casos RN con Chagas que desarrollarían la patología crónica sintomática, con intervención (ZE)	0,308	

b.1) Análisis de costo efectividad

Todos los resultados de costo efectividad incluyen tanto a la cohorte de mujeres embarazadas como a la de RN de madres positivas. Esto es, se integran los costos (screening, tratamiento etiológico y atención de la patología crónica) y los efectos (DALY y casos crónicos sintomáticos evitados) para ambos grupos.

En la situación actual sin screening, los costos totales en pesos chilenos de Febrero del 2012 derivados casi exclusivamente del tratamiento de la enfermedad de Chagas crónica sintomática corresponden a \$4.902,29 millones con una carga de enfermedad de 2.289,54 DALYs. Si se implementara el screening materno durante el embarazo sólo en zonas endémicas los costos aumentarían a \$5.266,10 millones (correspondiendo 44% a la intervención y 56% a la atención de pacientes crónicos), bajando la carga de enfermedad a 1.365,55 DALYs. Esto determina un costo incremental del screening en zonas endémicas

de \$365,81 millones, evitándose 924 DALY, lo que resulta en un costo incremental por DALY evitado de \$393.740,6 (ICER).

Este resultado es muy favorable si lo cotejamos con una disposición máxima a pagar por DALY evitada o QALY ganada de un PIB per cápita (estimado en \$6,97 millones para el año 2011), según lo establecido en las recomendaciones de la Guía para EE en Chile (MINSAL 2011a).

Por su parte, al pasar de una situación de screening en zona endémica a todo el país, el costo total de la intervención se elevaría a \$5.878,87 millones determinando una carga de enfermedad de 1.345,31 DALY. Esto resulta en un costo incremental de \$612,77 millones (en relación a los costos totales en zona endémica), evitándose 20,24 DALY adicionales. La razón incremental de costo efectividad (ICER) se eleva a \$30.269.977,7 lo cual corresponde a casi 5 veces el PIB per capita. Por lo cual, extender la intervención de zonas endémicas a nivel nacional resultaría ineficiente. La Tabla 6 resume estos resultados.

Tabla 6: Resultados de la evaluación económica en el escenario base

Estrategias	Costo totales	DALY (casos)*	Costo Incremental	DALY (casos) evitados	ICER \$/DALY (\$/caso)	RCE \$/DALY
Situación Actual País	\$4.902.291.136	2.289,54 (539,7)	-	-	-	2.141.170,44
Intervención Zonas Endémicas	\$5.266.102.634	1.365,55 (320)	\$363.811.498	923,99 (219,7)	393.740,6 (1.655.947)	3.856.395,86
Intervención Total País (desde ZE)	\$5.878.870.678	1.345,31 (315,1)	\$612.768.044	20,24 (4,9)	30.269.977,7 (125.054.703)	4.369.910,44

* Los casos, corresponden exclusivamente a pacientes (mujeres y RN) que llegan a la etapa crónica sintomática (en cualquiera de sus manifestaciones)

El costo de evitar un caso de enfermedad crónica sintomática (tanto en madres con Chagas como en RN) al pasar de la situación actual a la estrategia de screening en zonas endémicas asciende a \$1.655.947. Por su parte, pasar desde la estrategia de screening en zona endémica a todo el país, el costo por caso crónico sintomático evitado sería de \$125.054.703.

Los resultados de costo efectividad promedio (ver RCE en Tabla 6, última columna) se obtienen de dividir los costos totales por los *outcomes* totales (DALYs) para cada

estrategia. En este caso este valor no es muy útil para la toma de decisiones por cuanto informa el costo por DALY no evitada.

c. Análisis de Sensibilidad Determinístico (ASD)

En el análisis de sensibilidad determinístico univariado, al modificar la tasa de descuento del análisis basal (3% para costos y efectos), la intervención en zona endémica sigue siendo costo efectiva en todos los escenarios, mientras que el llevar el *screening* a nivel país, éste al igual que en el escenario base se vuelve ineficiente. Cuando la tasa de descuento se vuelve cero (para costos y efectos), y 3% para costos con 1,5 para efectos, el pasar de la situación actual a la de *screening* en zona endémica resulta costo ahorrativo. Los valores resultantes para las diferentes tasas de descuento se pueden ver en la Tabla 7.

Tabla 7: ICER de ASD univariado, Tasa de descuento

Estrategia	Costos y efectos		Costos 6% y 3% efectos	Costos 3% y 1,5% efectos
	6%	0%		
Intervención Zonas Endémicas (\$/DALY)	1.015.024,1	-1.631.150,4	570.691,1	-415.763,8
Intervención Total País (desde ZE) (\$/DALY)	71.179.601,7	16.198.707,3	40.045.065,6	27.005.418,9

Se analizó también el efecto de la variación de la prevalencia de Chagas en embarazadas, la tasa de transmisión vertical, la proporción de niños con Chagas agudo, la efectividad del tratamiento con Nifurtimox para la madre y el niño, y del aumento del valor del *screening*, sin encontrarse modificaciones significativas en el ICER para ambas estrategias (Tablas 8 a la 10).

Tabla 8: ICER de ASD univariado, prevalencia Chagas en embarazadas, tasa de transmisión vertical, proporción niños con Chagas agudo

Estrategias	Prevalencia nacional Chagas en embarazadas (basal =0,52%)		Tasa de transmisión vertical (basal =3%)		Proporción niños con Chagas aguda (basal =5%)	
	0,30% (Min.)	0,70% (Max.)	1% (Min.)	7% (Max.)	0% (Min.)	10% (Max.)
Intervención Zonas Endémicas (\$/DALY)	1.514.775,2	650,6	465.069,1	264.679,7	388.315,0	399.195,4
Intervención Total País (desde ZE) (\$/DALY)	53.300.253	22.194.427	31.390.416	28.242.673	30.184.751	30.355.662

Tabla 9: ICER de ASD univariado, costo del *screening* y efectividad del tratamiento etiológico en la madre y el niño

Estrategias	Costo Screening		Efectividad tratamiento con NFX en RN (Basal= 98%)		Efectividad tratamiento con NFX en mujer (Basal= 40%)	
	RN Basal +50%	Madre Basal +50%	90% (Min.)	100% (Max.)	20%(Min.)	60%(Max.)
Valor parámetro	\$ 251.760	\$ 6.831				
Intervención Zonas Endémicas (\$/DALY)	588.725,5	822.403,9	403.217,8	391.383,6	2.688.118	-423.836,5
Intervención Total País (desde ZE) (\$/DALY)	32.008.784	39.076.337	30.404.077	30.236.627	59.547.268	19.837.323

Los altos valores basales de sensibilidad y especificidad del *screening* de la madre y el RN (ver Tabla 2), se fundamentan, en la evidencia de eficacia proporcionada por el ISP y en la rigurosidad de los protocolos que especifican una cadena de tests y confirmación. No obstante, igualmente se sensibilizaron los valores de especificidad y sensibilidad para el *screening* tanto del RN como de la madre, asumiendo el peor escenario posible. Se encontró que cuando la especificidad del *screening* de la madre (Test de ELISA confirmado con IFI) es de 90% ambas estrategias se vuelven ineficientes. Esto se explicaría por el aumento de los falsos positivos, aumentando en 20 veces el número de pacientes (embarazadas) a quien confirmar (Tabla 10), con el consiguiente costo asociado. El análisis de umbral de este parámetro arrojó que el límite inferior de la especificidad del *screening* de la madre debe ser 94,57%, para que el ICER siga quedando bajo un PIB per capita.

Tabla 10: ICER de ASD univariado, sensibilidad y especificidad de test diagnósticos, PCR recién nacido y ELISA madre

Estrategias	Screening con PCR al RN		Screening con Test ELISA a la madre	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Peor escenario (valor mínimo)	90%	90%	90%	90%
Intervención Zonas Endémicas (\$/DALY)	380.630,8	435.433,7	562.972,3	13.055.399,8
Intervención Total País (desde ZE) (\$/DALY)	30.409.673,1	30.311.670,7	33.758.791,2	292.227.684,8

Finalmente, se analizó la proporción de paciente en etapa asintomática que pasarían a etapa sintomática durante su vida. Cuando esta se eleva al 70%, la estrategia en zona endémica se vuelve costo ahorrativa, mientras la estrategia de *screening* a nivel país permanece ineficiente. Por su parte, si la proporción de pacientes que pasa a etapa crónica determinada cae por debajo del 11%, entonces, ambas estrategias (aun en zonas endémicas) resultarían ser no costo efectivas (Tabla 11).

Tabla 11: ICER de ASD univariado, proporción de paciente en etapa asintomática que pasarían a etapa sintomática durante su vida

Estrategias	Transición de etapa crónica indeterminada a etapa crónica sintomática (Basal= 40%)		
	30% (Min.)	70% (Max.)	11% (<i>umbral</i>)
Intervención Zonas Endémicas (\$/DALY)	1.235.987,8	-689.148,5	7.055.149,7
Intervención Total País (desde ZE) (\$/DALY)	41.070.970,5	16.382.986,9	115.696.011,7

d. Análisis de Sensibilidad Probabilístico (ASP)

Usando las distribuciones estadísticas previamente definidas sobre algunos parámetros claves, el modelo se sometió a un análisis de sensibilidad probabilístico, a través de una simulación de Montecarlo con 1.000 iteraciones para la estrategia de *screening* en zona endémica. Este análisis, que permite mover todos los parámetros a la vez, buscó ampliar aun más la incertidumbre de algunas variables, para testear la estabilidad de los resultados. Los resultados se pueden ver en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados del ASP para la estrategia del *screening* en zona endémica (en relación a al escenario actual)

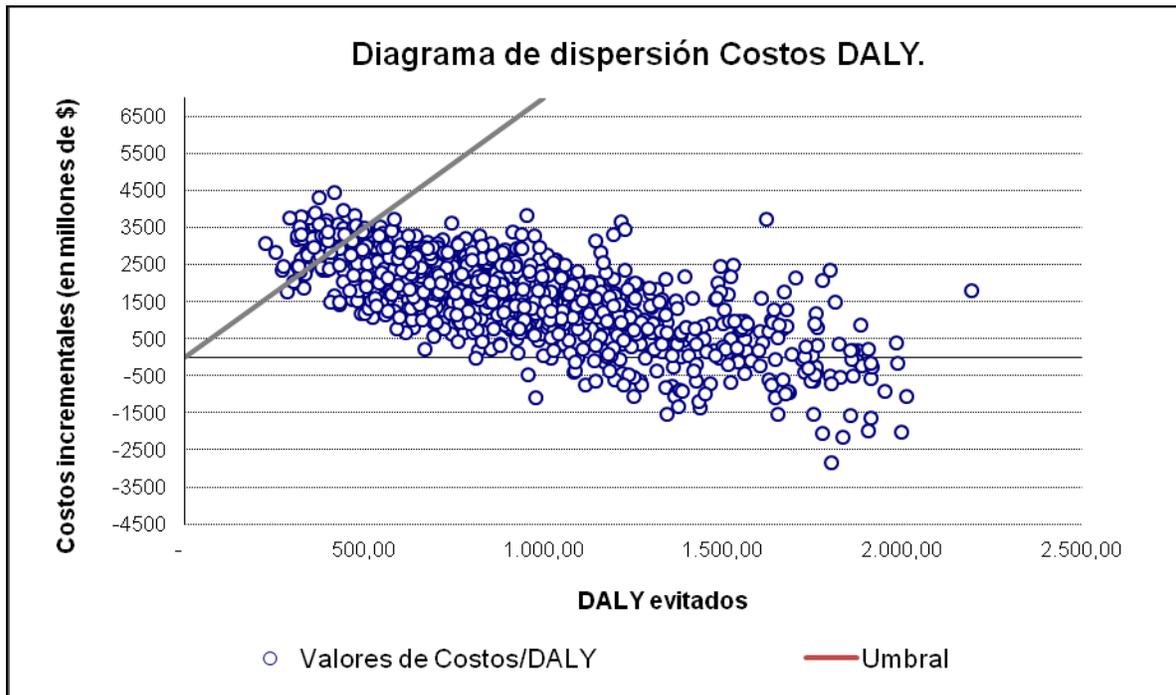
Simulación Montecarlo (1000 iteraciones)	DALYs evitadas	Costos incrementales	Costo por DALY evitada (ICER)
Media	932,44	\$ 1.651.274.172,40	\$ 2.553.866,61
Mediana	859,04	\$ 1.762.896.579,57	\$ 2.076.659,78
Desviación estándar	386,61	\$ 1.140.885.601,62	\$ 2.371.966,56
Mínimo	226,12	-\$ 2.849.797.379,12	-\$ 1.579.954,65
Máximo	2.193,85	\$ 4.429.123.328,33	\$ 13.552.462,38
Percentil 5%	398,89	-\$ 458.482.725,90	-\$ 300.578,77
Percentil 95%	1.682,68	\$ 3.267.321.650,41	\$ 7.185.086,72

Como se puede observar, la media del ICER sube a \$2,6 millones y su mediana alcanza a \$2,1 millones, encontrándose ambas medidas de tendencia central bajo el umbral de costo efectividad de un PIB per cápita, por lo tanto, indicando la eficiencia de pasar de la situación actual a un *screening* en zona endémica, aun variando aleatoriamente todos los parámetros de acuerdo a su distribución estadística definida.

La razón por la que el ICER inicial de \$393 mil sube a \$2,6 millones en el ASP se debe principalmente a que se buscó expresamente propagar aun más la incertidumbre en relación al ASD. Por otro lado, la definición basal de varios parámetros no correspondía a la media estadística del rango definido. Por lo que en los casos de parámetros cuya definición inicial favorecía un bajo ICER (algunos ubicados en el extremo superior del rango), éstos terminaron afectando negativamente al ICER al aplicárseles distribuciones estadísticas en rangos más amplios.

El Gráfico 1 muestra la dispersión de los valores de costos incrementales con sus consiguientes DALY evitadas resultantes de la simulación de Montecarlo para la estrategia de *screening* en zona endémica. Como se puede observar, la mayor parte de los resultados (denotados por puntos circulares) se encuentran en el cuadrante superior derecho, indicando mayor costo y mayor beneficio (DALY evitadas). La línea con pendiente positiva que nace desde el origen marca el umbral de costo efectividad, bajo el cual todos los puntos son eficientes. Es decir, bajo esta línea todos los puntos corresponden a ICER inferior a un PIB per cápita.

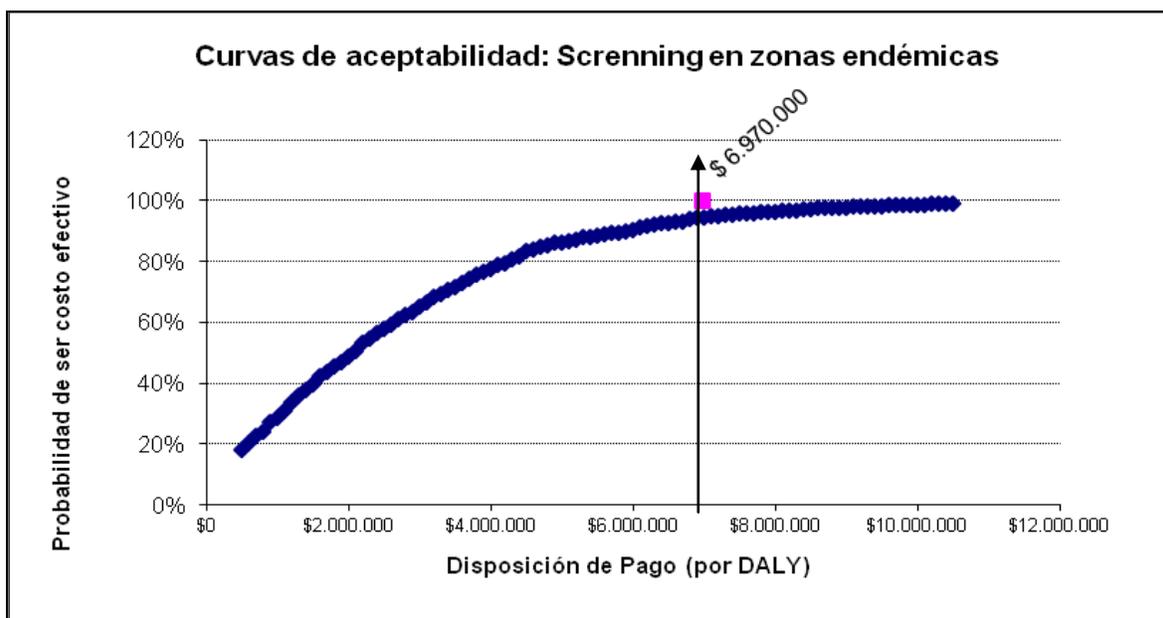
Gráfico 1: Dispersión resultados estrategia de *screening* en zona endémica (en relación a al escenario actual)



Como se puede apreciar, mientras que una proporción de puntos pasa al cuadrante inferior derecho indicando una ganancia en salud asociada a una reducción de los costos, también se observan algunos valores por sobre el umbral de disposición a pagar y por ende, de ineficiencia. Así, el Gráfico 2 muestra la curva de aceptabilidad, donde para una disposición a pagar (por DALY evitada) igual a un PIB per cápita (\$6,97 millones), existe un 94,4% de probabilidades de que el estudio sea costo efectivo.

El Gráfico 2 muestra la curva de aceptabilidad a diferentes valores de umbral de Costo efectividad. Esta curva se contruye a partir de los resultados de las 1.000 iteraciones.

Gráfico 2: curvas de aceptabilidad del *screening* en zonas en zonas endémicas

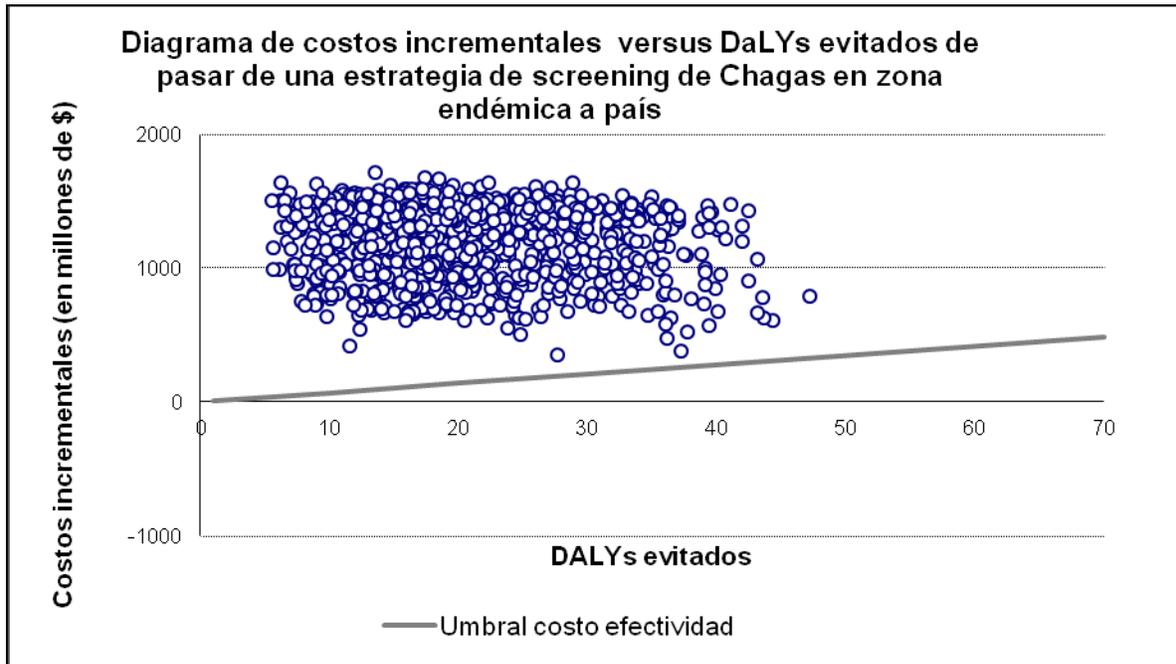


Los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico para el paso de estrategia en zona endémica a estrategia a nivel nacional se pueden observar en la Tabla 13. Estos resultados indican que para todos los valores resultantes de las 1.000 iteraciones, no es costo efectivo pasar de la estrategia en zonas endémicas a una estrategia a nivel nacional. Esto mismo se puede observar en el Gráfico 3 de dispersión, al comprobar la ubicación de los resultados en relación al área de costo efectividad.

Tabla 13: resultados del ASP de estrategia en zona endémica a estrategia a nivel nacional, simulación de Montecarlo

Simulación Montecarlo (1000 iteraciones)	DALYs evitadas	Costos incrementales	Costo por DALY evitada (ICER)
Media	20,5	\$ 1.210.951.157,80	\$ 71.673.083,69
Mediana	19,2	\$ 1.292.509.032,71	\$ 61.543.798,88
Mínimo	5,6	\$ 349.328.100,49	\$ 10.270.547,08
Máximo	47,2	\$ 1.714.860.647,59	\$ 268.783.745,76
Percentil 5%	8,8	\$ 700.529.381,30	\$ 1.537.267.375,51
Percentil 95%	36,0	\$ 27.363.369,92	\$ 145.161.825,97

Gráfico 3 Dispersión de resultados estrategia de *screening* nacional (en relación al *screening* en zona endémica)



Discusión

La evaluación económica realizada, nos permite concluir que la estrategia de *screening* por enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas de zonas endémicas resulta ser costo efectiva en relación a la situación actual sin *screening*. En efecto, el costo por DALY prevenida es de \$393.740,6 lo que se traduce además, en un costo por caso de patología crónica evitada de \$1.655.947. En la situación actual, el estudio estimó una carga de la enfermedad de Chagas de 2.289,5 DALY para la cohorte de mujeres y RN analizados, de las cuales la intervención en zonas endémicas puede revertir 924.

Sin embargo, este resultado no se mantiene si la estrategia se amplía al resto del país ya que la ganancia adicional en DALY evitadas resulta ser muy costosa.

El análisis de sensibilidad demostró que los resultados son robustos a pesar de la incertidumbre en las variables que entrega la evidencia, lo que se tradujo en la necesidad de usar rangos amplios de variación en algunos parámetros. En términos generales y en base a

la literatura publicada se podría decir que la mayor incertidumbre afecta a la efectividad del tratamiento etiológico en adultos y a las características de la historia natural en lo referente a la patología crónica sintomática. No obstante, nuestro análisis mostró (para los rangos usados) que los únicos parámetros que podrían hacer ineficiente el *screening* en zonas endémicas, son la especificidad del *screening* en la mujer (para valores menores a 94,57%), o que la proporción de individuos infectados de Chagas que desarrollan la morbilidad crónica sintomática (luego del periodo indeterminado de aproximadamente 20 años), sea inferior al 11% del total de los casos.

Nuestros resultados son consistentes con los del estudio de Sicuri et al. (2011), realizado en España sobre población Latino Americana inmigrante. En este estudio, en que también se evaluó una estrategia de *screening* en embarazadas, tanto para la madre como para el RN, la estrategia de diagnóstico precoz dominó a la estrategia de no hacer nada (esto implica que resultó costo ahorrativa). Hay que considerar que la prevalencia utilizada fue casi diez veces mayor a la de nuestro estudio y la tasa de transmisión vertical de más del doble de la nuestra, lo cual favorece el resultado de costo efectividad.

Sin bien existen otros estudios de costo efectividad de Chagas publicados, no siempre es posible la comparación directa, ya sea por el tipo de *outcome* que usan o porque evalúan intervenciones de control vectorial en otros contextos. Sin embargo, es posible comparar los resultados del *screening* con los de algunas de las 49 intervenciones evaluadas en el estudio de costo efectividad encargado por el Ministerio (MINSAL 2010b), donde también se usan los DALY como medida de efecto y donde el contexto de evaluación (población chilena del sistema público) es el mismo.

En este estudio, que examinó 49 intervenciones de salud que eran candidatas a incorporación al AUGE, un 71% estuvo bajo el umbral de un PIB per cápita. Como lo muestra la Tabla 14, existen algunas intervenciones más costo efectivas que el *screening* por Chagas congénito, pero la mayoría de las intervenciones evaluadas están por sobre el resultado del *screening*. Un reordenamiento del ranking dejaría al *screening* de Chagas en la ubicación N°9 (de 50).

Tabla 14: Los resultados de este estudio en relación a otras intervenciones contenidas en el estudio de costo efectividad (MINSAL 2010b)

Intervención	Costo \$DALY evitada
Tratamiento ortopédico de la displasia congénita de cadera (según grado de severidad)	\$ 49.401
Cirugía laparoscópica en apendicitis aguda	\$ 59.857
Tratamiento de erradicación de la úlcera péptica (por 14 días, cualquier esquema)	\$ 70.258
Cirugía (abierta) en apendicitis aguda	\$ 73.908
Tratamiento ortopédico y quirúrgico de las anomalías congénitas tratables del aparato locomotor	\$ 92.515
Cirugía con uso de malla en hernias de la pared abdominal	\$ 116.272
Derivativa en hidrocefalia congénita al momento de diagnóstico	\$ 127.730
Fototerapia en psoriasis	\$ 299.331
Screening por transmisión congénita de Chagas en Zona Endémica	\$ 393.741
**Terapia farmacológica tópica en glaucoma.	\$ 476.568
Transplante de hígado (insuficiencia hepática terminal)	\$ 954.542
Estudio de ganglio centinela en cáncer de piel + tratamiento	\$ 1.049.952
Cirugía en osteosarcoma + quimioterapia pre y post cirugía	\$ 2.316.211
Tratamiento integral de la enfermedad de Alzheimer	\$ 4.518.243
Tratamiento de la Hepatitis C (PEGINF + ribavirina)	\$ 6.702.001
Angioplastia por Stent en enfermedad isquémica del corazón	\$ 9.083.634
Reemplazo hormonal en el climaterio (Estrógenos conjugados + Progestágenos)	\$ 11.015.771
Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson	\$ 16.018.473

*Para comparación con el estudio de costo efectividad (MINSAL 2010b), se tomó el ICER determinado con tasa de descuento del 3% (Pág. 177) y se actualizó por la variación del IPC transcurrida entre julio 2009 y Febrero 2012.

** Desde la intervención novena en adelante, la tabla 13 solo incluye algunas de las 49 intervenciones restantes.

Una de las principales dificultades enfrentadas en la consecución de este estudio fue la falta de datos referidos especialmente a la presentación de la afección crónica sintomática de la enfermedad de Chagas en Chile (más allá de la existencia de algunos estudios descriptivos puntuales). Esto se abordó finalmente a través de un estudio de utilización de recursos en el sistema de salud por parte de pacientes crónicos sintomáticos, que incluyó la revisión de fichas clínicas y la consulta a expertos. De esta manera el presente estudio contribuye con nueva evidencia, al proveer datos actualizados sobre el perfil de utilización y costos de la atención de pacientes crónicos de Chagas.

El estudio aquí presentado siguió las recomendaciones de buenas prácticas para la elaboración de estudios de costo efectividad y en ese sentido su validez interna y externa permiten que los resultados sean generalizables al sistema de salud público que es donde se atiende aproximadamente el 72% de los partos de nuestro país, y donde posiblemente se concentra la mayor carga de enfermedad de Chagas. Estos resultados, al tomar costos y perfiles epidemiológicos de población Chilena, no permiten su extrapolación a otros países vecinos (especialmente en presencia de transmisión vectorial).

En relación a la validez temporal de los resultados, y considerando la situación de interrupción de la transmisión vectorial de Chagas en nuestro país, se puede esperar, por un lado, una disminución natural de la prevalencia de Chagas en mujeres de edad fértil, con lo cual el *screening* se iría haciendo menos costo efectivo en el tiempo, aún en zona endémica. Sin embargo, por otro lado esto podría ser compensado con la posible inmigración de mujeres en edad fértil provenientes de países vecinos con altas tasas de prevalencia y donde la interrupción vectorial de la enfermedad aún no se consigue.

Dentro de las posibles debilidades del estudio está el hecho que no se consideró costos ni pérdida de calidad de vida a causa de los efectos adversos del tratamiento con Nifurtimox, tema que está bien establecido en la literatura (Apt et al. 2008b; López et al. 2012). Esto se debió a la imposibilidad de contar con datos que permitieran cuantificar los costos adicionales para el sistema de salud como así mismo, el impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes tratados. Sin embargo, la amplia sensibilización de parámetros de costos realizada nos permite establecer que su potencial inclusión, hubiera tenido una probabilidad baja de afectar los resultados.

Con todo esto en cuenta, se espera que el presente estudio contribuya con información sistematizada de la enfermedad de Chagas, con datos inéditos en el ámbito del costo asociado a la atención de pacientes crónicos y con información de eficiencia (costo-efectividad) que permitan informar las decisiones acerca de la aplicación del *screening* a mujeres embarazadas en nuestro país.

Referencias:

- Apt W. (2010). 'Current and developing therapeutic agents in the treatment of Chagas disease'. *Drug Design, Development and Therapy* Volume (4):243–253. [Disponible en DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S8338>]
- Apt W, Zulantay, I., Solari, A., Ortiz, S., Oddo, D., Corral, G. Truyens, C., Carlier, Y. (2010). Vertical transmisión of *Trypanosoma cruzi* in the Province of Choapa, IV Region, Chile. Preliminary Report (2005-2008). *Biol Res* 43: 269-274.
- Apt W, Heitmann I, Jercic M, Jofré L, Muñoz P, Noemí I, et al. (2008a). Parte II. Enfermedad de Chagas en el Adulto, la infancia y adolescencia. *Rev Chil Infect*; 25 (5): 194-199.
- Apt W, Heitmann I, Jercic M, Jofré L, Muñoz P, Noemí I, et al. (2008b) Parte VI. Tratamiento antiparasitario de la enfermedad de Chagas. *Rev Chil Infect*; 25 (5): 384-389
- Bern C, Montgomery S, Herwaldt B, Rassi A, Marin-Neto JA, Dantas R, Maguire J, Acquatella H, Morillo C, et al, (2007) Evaluation and Treatment of Chagas Disease in the United States. *Sistematic review JAMA*, November 14, 2007—Vol 298, No. 18
- Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, et al. (2011) Congenital Chagas Disease: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Control of Newborns, Siblings and Pregnant Women. *PLoS. Negl Trop Dis* 5(10): e1250. doi:10.1371/journal.pntd.0001250
- Drummond MJ, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL (2005). Methods for the Economic Evaluation of Health Care programmes. Third Edition. Oxford University Press.
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB and Weinstein MC. (1996). Cost- Effectiveness in Health and Medicine, Oxford University Press.
- López O, Jercic MI, Rodríguez L, Villarroel R, Galaz J, Ortiz D & F Palma. Evaluation of patients treated with Nifurtimox in doctor Ernesto Torres Galdames Hospital of Iquique, Chile. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* (in press).
- MINSAL (2008). Informe Final. Estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible, Agosto 2008. [http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga_Enf_2007.pdf]
- MINSAL (2010a). Estudio verificación del costo esperado individual promedio por beneficiario del conjunto priorizado de problemas de salud con garantías explícitas – Ministerio de Salud-2009. [<http://desal.minsal.cl/DOCUMENTOS/PDF/GES/1.1/04canastas.pdf>].
- MINSAL (2010b). Estudios de Costo-Efectividad de Intervenciones en Salud. Ministerio de Salud. Informe Final (191 páginas) <http://desal.minsal.cl/PUBLICACIONES-GES.html>
- MINSAL (2010c). Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Informe Final. Ministerio de Salud, Chile.
- MINSAL (2011a). Guía Metodológica para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile. (Documento de Consulta) y Anexos Guía Metodológica de Evaluaciones Económicas en Salud. Chile. Disponible en <http://desal.minsal.cl/PUBLICACIONES-2011.html>.
- MINSAL (2011b). Guía de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Enfermedad de Chagas. Disponible en: http://salunet.minsal.gov.cl/pls/portal/docs/PAGE/MINSAL/ADMIN_DEL CONTENIDO /AC SUBSECS/AC SUBSEC SALUD PUBL/PREV Y CONTROL ENF/ENFERMED

[ADES INFECC/TAB DOCS ACTUALIDAD/GUIA%20DE%20DIAGNOSTICO%20Y%20TRATAMIENTO%20Y%20PREVENCION%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20DE%20CHAGAS.PDF](#)

MINSAL (2011c). Protocolo de Atención Clínica de la Enfermedad de Chagas. Disponible en: [http://salunet.minsal.gov.cl/pls/portal/docs/PAGE/MINSAL/ADMIN_DEL CONTENIDO/AC SUBSECS/AC SUBSEC SALUD PUBL/PREV Y CONTROL ENF/ENFERMED ADES INFECC/TAB DOCS ACTUALIDAD/PROTOCOLO CHAGAS TERMINADO%2016%20FEB2011.PDF]

MINSAL (2011d). (Unidad de Estudios y Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles del Departamento de Epidemiología). Reporte de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles y Lesiones en países del MERCOSUR y país asociado – Chile. (Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay), 49 páginas disponible en [<http://www.vent.cl/mercosur-paises-andinos/>]

Murray CJ, (1996). The global burden of disease, a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020

Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA (2010). Chagas disease. Lancet [Lancet] 2010 Apr 17; Vol. 375 (9723), pp. 1388-402.

Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ, Posada E, Sanchez J, Alonso PL, Gascon J (2011). Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. Acta Trop. May;118 (2):110-7. Epub 2011 Mar 15

Verdugo S. (s.f.p.). Enfermedad de Chagas congénita. Evaluación de un modelo de seguimiento clínico, tratamiento médico específico y sus costos en la cuarta región de Coquimbo. Proyecto FONIS (2004) SA04I2025.

WHO (2002). Control of Chagas disease. Second report of the WHO Expert. Technical report series N° 905. Geneva: World Health Organization. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_905.pdf.

World Health Assembly – WHA. (2010). Chagas disease: control and elimination. In: Sixty-third World Health Assembly Resolutions, Geneva, 17–21 May 2010. Resolutions and decisions, annexes (WHA63/2010/REC/1), resolution WHA63. 20:39–42. Available: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf. Accessed 13 Febrero 2012.