



Análisis económico de costo-minimización para identificar los resultados falsos positivos de la prueba del anticuerpo a hepatitis C

Ana M Contreras,* Óscar Ancona-Piste,** Nancy B Sánchez-Tomay**

* Coordinadora de Investigación en Salud, IMSS Jalisco.

** Residente de la Especialidad de Epidemiología. IMSS Jalisco.

Resumen

La Economía en Salud es la ciencia que se ocupa del estudio de la asignación de recursos para lograr el bienestar social en salud. Su objetivo está enfocado a identificar los costos y beneficios de dos o más alternativas de los procedimientos, diagnósticos o terapéuticos, para resolver o prevenir un problema de salud. En los últimos años han ocurrido avances tecnológicos importantes en las pruebas de diagnóstico de hepatitis C. La sensibilidad y especificidad en los inmunoensayos del anticuerpo a hepatitis C (anti-HCV) están interrelacionadas, y al incrementar la sensibilidad se reduce la especificidad y viceversa. En nuestro país se ha sistematizado la validación del anticuerpo positivo al virus de inmunodeficiencia humana y únicamente se reportan positivas las pruebas validadas con la prueba confirmatoria de Western Blot; sin embargo, aun cuando la mayor proporción de resultados falsos positivos de los inmunoensayos ocurren con el anti-HCV, habitualmente los laboratorios reportan la positividad del anticuerpo sin la confirmación con la prueba de RIBA y/o PCR. El escrutinio del anti-HCV en los donadores de sangre ha sido enfocado a la seguridad sanguínea para evitar la transmisión de la infección a partir de donaciones contaminadas y es importante enfatizar que los laboratorios clínicos en el país, incluyendo los bancos de sangre, también tienen el compromiso de evitar notificaciones in-

correctas de los resultados falsos positivos del anticuerpo. Debido a los costos elevados de las pruebas confirmatorias, además de su disponibilidad limitada en los laboratorios clínicos del país, la elección de la estrategia para identificar los resultados falsos positivos tiene impacto económico. La estrategia de costo minimización con mayor precisión en la interpretación de los resultados del anti-HCV y minimización del número de pruebas confirmatorias requeridas se basa en el nivel muy bajo del anticuerpo, índice ≤ 4.5 con el ensayo ChLIA HCV, con sensibilidad del $\geq 95\%$ para identificar los resultados falsos positivos del anticuerpo.

Análisis económico de costo minimización

La evaluación económica en salud (EES) y sus herramientas han servido a la sociedad para administrar y distribuir los escasos recursos para enfrentar los costos elevados en las últimas décadas.¹⁻⁵ Es un proceso sistemático con técnicas y procedimientos que proporcionan información para la toma de decisiones con base en el problema y la evidencia científica. Su metodología consiste en identificar, medir, nivelar y comparar los costos y resultados de las alternativas en términos de ahorro de recursos (ejemplo minimización de costos), seguridad, eficacia, efectividad, eficiencia, equidad y beneficio social.^{6,7} La premisa básica de la

evaluación económica la constituye el costo de oportunidad de los recursos. Se requiere identificar, cuantificar, valorar y comparar los insumos (costos) y los productos (consecuencias) en las evaluaciones diagnósticas o terapéuticas en el área de la salud. La elección del tipo de evaluación económica está determinada por la pregunta de estudio, la perspectiva, el criterio para evaluar los efectos y la salud y, finalmente, la calidad en el diseño y los datos.⁶

Para clasificar los estudios de evaluación económica se deben determinar los costos (inputs) y consecuencias (outputs), así como la comparación de dos o más alternativas (Cuadro I).⁷ Las evaluaciones económicas se clasifican en parciales y completas. Cuando sólo se examinan los costos o los resultados es una evaluación parcial y cuando se analizan tanto los costos y resultados es una evaluación completa. El análisis de costo efectividad es la evaluación económica completa que con mayor frecuencia se realiza en el sector salud, principalmente en relación con estrategias de tratamiento farmacológicas. Los análisis de costo minimización han sido poco utilizados aun cuando pueden ofrecer alternativas más económicas relacionadas con estrategias de tratamiento y diagnóstico.⁷

Las categorías de EES (Cuadro II) por la forma de medir los resultados o beneficios de las alternativas analizadas son:⁷

- Minimización de costos (ACM)
- Costo-efectividad (ACE)

- Costo-beneficio (ACB)
- Costo utilidad (ACU)

En el análisis de costo-efectividad se comparan dos alternativas y se selecciona la que resulte con mayor efectividad y a menor costo; en contraste, en el análisis de costo minimización se elige la opción de menor costo.⁷ Cuando la evaluación económica requiere un diseño prospectivo en algunas ocasiones no es posible establecer a priori el tipo de análisis (costo minimización versus costo efectividad).⁶

La minimización de costos es un tipo de análisis económico que compara los costos de dos o más alternativas de diagnóstico o tratamiento igualmente efectivos.⁶ Es necesario que las estrategias que se comparan sean idénticas, similares, equivalentes, parecidas o semejantes en la efectividad. Este tipo de análisis económico no debe utilizarse para evaluar estrategias de diagnóstico o tratamiento con resultados diferentes; los resultados en salud de las estrategias que se comparan deben ser conocidos. Mediante el análisis de costo minimización se identifican los costos en pesos para determinar la alternativa más barata pero con resultados, en diagnóstico o tratamiento, equivalentes o similares.

Estado actual del conocimiento en el diagnóstico de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (HCV) se identificó en 1989 como el agente causal de la hepatitis no A no B (pos-

Cuadro I. Clasificación de estudios de evaluación económica.

¿Se examinan tanto los costos como los resultados?				
¿Hay comparación entre dos o más alternativas?	No	No		Sí
		Se examinan los resultados	Se examinan los costos	Evaluación parcial
		Descripción del resultado	Descripción del costo	Descripción del costo resultado
		Evaluación parcial		
	Sí	Evaluación de la eficacia o de la efectividad	Análisis de costo	Evaluación económica completa
				1. Análisis de minimización de costos
				2. Análisis de costo-efectividad
				3. Análisis de costo-utilidad
				4. Análisis de costo-beneficio

transfusional).⁸ La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 170 millones de personas en el mundo están infectadas con el HCV y 700,000 individuos adultos en México presentan la infección.⁹

La hepatitis C es una enfermedad asintomática y frecuentemente los enfermos se detectan al acudir a donar sangre. Las pruebas de diagnóstico son serológicas (detección de anticuerpo) y moleculares (detección del genoma viral, RNA HCV). El diagnóstico inicia con la prueba de escrutinio con la detección del anticuerpo al HCV (anti-HCV) que se determina por el ensayo inmunoenzimático (EIA). La detección del anticuerpo es semicuantitativa (índice S/CO, S es la concentración del anticuerpo en la muestra del paciente y CO el nivel de corte del ensayo). Tradicionalmente el resultado del anticuerpo se reporta como positivo (reactivo) o negativo (no reactivo).¹⁰ Los inmunoensayos de segunda y tercera generación para la detección del anticuerpo son los que actualmente se utilizan en los laboratorios clínicos.¹¹

Los fabricantes recomiendan que la prueba reactiva del anti-HCV se realice por duplicado y únicamente las muestras doblemente reactivas se reporten como positivas.¹⁰ En un estudio realizado recientemente en 23 bancos de sangre en nuestro país se evaluó la concordancia entre duplicado con los inmunoensayos de MEIA AxSYM, ChLIA VITROS y ChLIA PRISM y se demostró elevada correlación intraensayo entre duplica-

dos y se recomendó que las muestras reactivas con los inmunoensayos evaluados se informen sin duplicar la prueba.¹²

Es deseable la sensibilidad máxima de los inmunoensayos para la detección de los enfermos con hepatitis C y en los bancos de sangre este es un requisito indispensable para ofrecer sangre segura. Existen reportes que los inmunoensayos quimioluminiscentes ofrecen sensibilidad del 100%.¹³ Aun cuando se demostró elevada reproducibilidad de los inmunoensayos entre duplicados, sin embargo, la especificidad es variable: ECLIA Elecsys ROCHE Diagnostics 70%, CMIA Architect Abbott Laboratories 80%, ChLIA Vitros Ortho Diagnostics, 40%, ChLIA Access Bio-Rad Laboratories 70%.^{13,14}

Se han propuesto diferentes estrategias para confirmar los resultados reactivos o positivos de los inmunoensayos utilizando las pruebas complementarias de RIBA (Prueba de Inmunoblot Recombinante) o PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa). Las muestras que son positivas con las pruebas confirmatorias se clasifican como anticuerpos «verdaderos positivos» y se consideran con infección presente (RNA positivo) o pasada (RIBA positivo con RNA negativo). Si las muestras reactivas no son confirmadas con las pruebas complementarias se interpretan con falsa reactividad al anticuerpo y se reportan como falsas positivas.¹⁵ Los resultados falsos positivos ocurren con los inmunoensayos de hepatitis C, hepatitis B y VIH; la

Cuadro II. Categorías de evaluación económica en salud.

	Minimización de costos	Costo-efectividad	Costo-beneficio	Costo-utilidad
Abreviatura	ACM	ACE	ACB	ACU
Medida de los costos	Unidades monetarias	Unidades monetarias	Unidades monetarias	Unidades monetarias
Efectividad	Idéntica	Común a las alternativas	No común a las alternativas consideradas	No común a las alternativas consideradas
Medida de los resultados	No procede	Unidades naturales de las alternativas	Unidades monetarias	Utilidades. Unidades de calidad de vida
Estrategias de análisis	Comparar el costo de las alternativas	Comparar el costo por unidad de resultados de las alternativas	Comparar las razones costo-beneficio de las alternativas	Comparar el costo por unidades de calidad de vida en las alternativas
Criterio de elección	Alternativa de menor costo	Alternativa con menor costo por unidad de resultado	Alternativa con mejor ratio costo-beneficio o mayor beneficio neto	Alternativa con menor costo por unidades de calidad de vida ganado

Fuente: Basado en Soddart GL, 1980

ACM = Análisis de minimización de costo **ACE** = Análisis de costo-efectividad **ACB** = Análisis de costo-beneficio **ACU** = Análisis de costo-utilidad

Cuadro III: Estrategias usadas para identificar los resultados falsos positivos de las pruebas reactivas del anticuerpo a hepatitis C.

Autor	Estrategia
Alter y cols. ¹⁰	Los niveles bajos del anti-HCV (índice S/CO < 8)* deben ser validados por RIBA
Contreras y cols. ¹⁴	Los niveles muy bajos del anti-HCV (índice S/CO < 4.5) identifican los resultados falsos positivos y evitan la realización de pruebas complementarias con ahorro importante de recursos
Tynell y cols. ¹⁵	Realizar la detección del anticuerpo con otro inmunoensayo con mayor especificidad

* Con el ensayo VITROS ChLIA

mayor frecuencia de resultados falsos positivos se reportó para los inmunoensayos de hepatitis C, Tynell y cols,¹⁵ encontraron 522 (49%) muestras con resultados falsos positivos, mientras que para el virus de hepatitis B fueron 174 (16%) y VIH 276 (26%). La proporción de resultado falsos positivos del anticuerpo en los donadores de sangre puede ser hasta el 50%.¹⁴ Para facilitar la realización de pruebas complementarias en muestras con anti-HCV positivas, Alter y cols.¹⁰ propusieron un algoritmo que incluye una opción en la cual los niveles bajos del índice S/CO (< 8) con el ensayo de ChLIA Vitros, identifican las muestras que deben ser evaluadas con la prueba de RIBA para definir los resultados falsos positivos (estrategia CDC). En el *cuadro III* se describen las diferentes estrategias propuestas para identificar los resultados falsos reactivos del anticuerpo.

El nivel del índice S/CO está directamente relacionado con la concentración del anticuerpo; los niveles muy bajos del anticuerpo son predictores de los resultados falsos positivos (en el 95% de las muestras) y los niveles altos se relacionan con resultados verdaderos positivos del anticuerpo.^{15,16} Es importante señalar que las donaciones con anticuerpo reactivo (índice S/CO ≤ 1) no deben ser utilizadas independientemente del resultado de la prueba complementaria (RIBA y/o PCR).^{14,15}

La practica recomendada en personas con anti-HCV positivo y evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática, es proceder directamente a la prueba molecular (HCV-RNA) y en el 90% de los casos se confirma infección crónica.¹⁷ Sin embargo, la mayoría de los enfermos con hepatitis C son asintomáticos y en poblaciones de baja prevalencia, como los donadores de sangre y la población general, la replicación viral es detectada en una proporción baja (30 a 40%) de las personas con la prueba del anticuerpo positiva.^{10,14} En estos casos proceder directamente a la prueba de HCV-RNA es una estrategia costosa.¹¹ La estrategia de realizar RIBA como prueba confirmatoria

incrementa significativamente los costos por falso positivo identificado; por otro lado, es importante enfatizar que el diagnóstico de hepatitis C genera ansiedad, miedo y deterioro de las relaciones interpersonales y sociales.¹⁵ En las personas con resultados falsos positivos se deben evitar las notificaciones incorrectas, que además incrementan los costos de atención por consultas y pruebas de laboratorio innecesarias. En un análisis económico de costo efectividad se demostró que la estrategia de realizar la prueba de RIBA en todas las muestras con resultado reactivo (índice S/CO ≥ 1) eleva de manera significativa los costos por cada falso positivo identificado. En contraste, cuando se utiliza el nivel bajo del anticuerpo (índice S/CO < 8, por ChLIA HCV) para elegir la prueba de RIBA, los costos por falso positivo identificado son menores, comparados con elegir PCR seguido de RIBA, en poblaciones con prevalencia menos al 20%.¹¹ En una publicación reciente¹⁴ se demostró que niveles muy bajos del anti-HCV (índice S/CO < 4.5, por ChLIA HCV) predicen los resultados falsos positivos y evitan la realización de pruebas complementarias (*Cuadro III*), con mayor precisión en la interpretación de los resultados del anticuerpo y minimización del número de pruebas confirmatorias requeridas.

Referencias

1. Pinto PJL, Sánchez MFI, Abellán JM, Barbieri M, Drummond M, Angelina Lázaro A, Rodríguez ME. Métodos de evaluación económica de nuevas prestaciones. Ministerio de sanidad y consumo, España. 2003: 282.
2. Baly GA, Toledo ME, Rodríguez JF. La economía de la Salud, la eficiencia y el costo de oportunidades. Rev Cub Gen Integr 2001; 17 (4): 395-8.
3. Onofre M, Durán L, Garduño J, Soto H. Economía de la salud. Evaluación Económica en el campo de la Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2003; 3ra parte: 125-91.
4. Gálvez GAM. Guía metodológica para la evaluación económica en salud. Área de Economía del Ministerio de Salud Pública de Cuba y el Proyecto EVALAT. Revista Cubana Salud Pública 2004; 30 (1): 1-28.
5. Borgoña BF. Epidemiología Clínica aplicada a la toma de

- decisiones en medicina. Edita Gobierno de Navarra Departamento de la Salud, España 2001: 31-42.
6. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Edición 2, Ediciones Díaz de Santos, 2002.
 7. Gutiérrez AM, Jiménez AA, Asua J. Guía de Evaluación económica en el sector sanitario. Edita Departamento de Sanidad. Marzo 1999.
 8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
 9. World Health Organization: Worldwide Statistics for Hepatitis C (HCV) 2005 Available at: <http://www.who.int/healthinfo/statistics/hepatitisc.htm>.
 10. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C, morbidity and mortality weekly report, Center for Diseases Control and Prevention, MMWR Recomm Rep, February 7, 2003; 52 (RR03): 1-16.
 11. Chapko MK, Sloan KL, Davison JW et al. Cost effectiveness of testing strategies for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 607-615.
 12. Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero P, Carrada E, Jiménez-Méndez R. Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007; 47: 1686-90.
 13. Kim S, Kim JH, Yoon S, Park YH, Kim HS. Clinical performance evaluation of four automated chemiluminescence immunoassays for hepatitis C virus antibody detection. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3919-3923.
 14. Contreras AM, Claudia M. Tornero-Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK, Méndez C, Hernández-Lugo MI, Laura Olivares L, Alvarado MA. Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion* 2008; 48: 2540-48.
 15. Tynell E, Norda R, Ekermo B, Sanner M, Andersson S, Björkman A. False-reactive microbiologic screening test results in Swedish blood donors-how big is the problem? A survey among blood centers and deferred donors. *Transfusion* 2007; 47: 80-9.
 16. Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ. Overestimation of HCV prevalence by assessing positive anti-HCV results only. *Arch Intern Med* 2009; 169: 903-904.

Correspondencia:

M. en C. Ana M. Contreras

E-mail: acontreras53@hotmail.com