

Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Citación provisional:

Contreras K, Vargas MJ, García P, González CA, Rodríguez P, Castañeda-Cardona C, et al. Costo-efectividad de dos esquemas de prevención de infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal y riesgo intermedio en Colombia. *Biomédica*. 2018;38(1).

Recibido: 26-09-16

Aceptado: 08-05-17

Publicación en línea: 09-05-17

Costo-efectividad de dos esquemas de prevención de infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal y riesgo intermedio en Colombia

Cost-effectiveness of two prevention cytomegalovirus infection schemes and intermediate risk in renal transplant patients in Colombia

Costos de prevención de citomegalovirus en trasplante

Kateir Contreras ¹, María José Vargas ¹, Paola García ¹, Camilo A. González ¹, Patricia Rodríguez ¹, Camilo Castañeda-Cardona ², Margarita Otálora-Esteban ³, Diego Rosselli ⁴

¹ Unidad de Nefrología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

² Dirección de Proyectos, NeuroEconomix, Bogotá, D.C., Colombia

³ Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Correspondencia:

Diego Rosselli, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Carrera 7 No. 40 - 62, piso 2, Bogotá, D.C., Colombia.

Incluir teléfono

diego.rosselli@gmail.com

Contribución de los autores:

Kateir Contreras, María José Vargas, Paola García, Camilo A. González y Diego Rosselli: concepción y diseño del estudio.

Todos los autores participaron en el análisis e interpretación de datos y en la escritura del manuscrito.

Introducción. El citomegalovirus es la causa más frecuente de infección en pacientes con trasplante renal. Existen dos estrategias para prevenirlo: profilaxis universal con valganciclovir 90 días o, terapia anticipada con carga viral semanal y tratamiento solo si es positiva. Su efectividad es muy similar.

Objetivo. Determinar cuál estrategia es más costo-efectiva en pacientes de riesgo intermedio en Colombia.

Materiales y métodos. Se diseñó un árbol de decisión bajo la perspectiva del tercero pagador, considerando únicamente costos médicos directos, en pesos colombianos (COP) 2014, horizonte temporal de un año, y población conformada por pacientes con riesgo intermedio para citomegalovirus (donante+/receptor+, o donante-/receptor+). Las probabilidades de transición se extrajeron de estudios clínicos y el uso del método Delphi para validación por expertos. Para costos de procedimientos se empleó el manual tarifario ISS 2001 con un incremento de 33% a partir del IPC en salud del año 2014 y para medicamentos se utilizaron circulares del Ministerio de Salud y el Sistema de Información de Medicamentos (Sismed).

Resultados. La profilaxis universal con valganciclovir resultó ser dominante, es decir, menos costosa y asociada a una menor probabilidad de infección. El costo promedio del primer año del paciente en terapia anticipada sería de COP 30`961.290, mientras que en terapia universal sería de COP 29`967.834 (costo incremental COP 993.456).

Conclusiones. Para paciente con riesgo intermedio y trasplante renal en Colombia, la profilaxis universal es la mejor estrategia por ser menos costosa y tener menor riesgo de infección.

Palabras clave: citomegalovirus; costos y análisis de costo; trasplante de riñón; prevención de enfermedades; inmunosupresión; Colombia.

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is the most frequent opportunistic infection after renal transplantation. There are two strategies for its prevention: universal prophylaxis with valganciclovir for 90 days and anticipated therapy using weekly viral load surveillance, and therapy only if positive. Metaanalysis directly comparing the aforementioned strategies have shown them to have similar effectiveness.

Objective: To determine which strategy is more cost-effective in intermediate risk patients in Colombia.

Materials and methods: We designed a third party payer perspective decision tree, considering only direct medical cost in Colombian Pesos COP and a temporal horizon of one year. Target population was intermediate CMV risk patients (positive receptor). Transition probabilities were extracted from clinical studies, validated with a Delphi expert panel method; procedural costs were obtained from the ISS 2001 manual with a 33% increment from the Consumer Price Index for the year 2014, medication costs were obtained from official Ministry of Health information system

Results: Universal prophylaxis with valganciclovir was dominant, with lower costs and less probability of infection. The average cost of the first year in anticipated therapy would be COP 30`961.290, whereas in the case of universal therapy the cost would be COP 29`967.834 (incremental cost of COP 993.456).

Conclusions: For Colombian renal transplant patients with an intermediate risk of CMV infections universal prophylaxis strategy is the best option.

Keywords: cytomegalovirus; costs and cost analysis; kidney transplantation; disease prevention; immunosuppression; Colombia

El trasplante es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, dado que se asocia con mejor calidad de vida y una supervivencia mayor que la de los pacientes en diálisis (1). La mortalidad global en la población de pacientes trasplantados es de 5 a 7% anual; la primera causa es cardiovascular (30%) seguida muy de cerca por infecciones (21%) (2). Aunque con los nuevos esquemas inmunosupresores se ha logrado disminuir la incidencia de rechazo, las infecciones siguen siendo uno de los principales factores de morbilidad. La inmunosupresión se asocia con un incremento en el riesgo de infección, por lo cual el cribado e inicio de profilaxis son fundamentales (3).

Los costos de las complicaciones infecciosas en trasplante de órgano sólido se deben a estancia hospitalaria evitable y costo del tratamiento, además de morbilidad y mortalidad. En Canadá, la enfermedad por citomegalovirus (CMV) se asoció con un aumento de los costos del trasplante renal 2,5 veces, comparado con aquellos que no presentaban enfermedad (4). La infección viral más importante en el postrasplante renal es CMV, ocurre frecuentemente entre el primero y cuarto mes, coincidiendo con las dosis más elevadas de terapia inmunosupresora, sin embargo pasados los 6 primeros meses puede ocurrir una infección o enfermedad tardía por lo cual el riesgo permanece aumentado por lo menos el primer año (5).

Dentro de los factores de riesgo plenamente identificados para la presencia de infección o enfermedad, el más importante depende del estatus de IgG para CMV tanto del donante como del receptor. Los casos con donante positivo (D+) y receptor negativo (R-) son clasificados como alto riesgo; donante y receptor positivo (D+/R+), donante negativo y receptor positivo (D-/R+) como riesgo

intermedio y los casos de donante y receptor negativo (R-/R-) como bajo riesgo (6). Otros factores de riesgo encontrados en la literatura son edad del receptor mayor de 60 años, antecedente de episodios de rechazo agudo, coinfección viral por poliovirus, uso de medicamentos como ciclosporina, régimen de triple inmunosupresión vs dual (7); y en particular la inducción con inmunoglobulina antitimocito, que aumenta la probabilidad de infección 2 a 5 veces (6).

En Colombia conocemos 3 estudios descriptivos, el primero realizado en Medellín en 1988 y 1989 evaluó la seroprevalencia de Ig G para CMV en pacientes en lista de espera, donantes cadavéricos, donantes intrafamiliares y población general, encontrando valores de 92%, 73%, 87% y 74% respectivamente (8); se determinó el riesgo para infección por CMV en los trasplantados, el 8% fue clasificado como riesgo alto, 90% riesgo intermedio y 2% riesgo bajo, con un porcentaje de casos para enfermedad por CMV del 9% (8). El segundo estudio, también realizado en la ciudad de Medellín, entre 1998 y 2010, con 90% de seroprevalencia en receptores y 90,2% en donantes, con distribución por estatus de riesgo así: bajo 0,8%, intermedio 91%, y alto de 8% (9). El último y más reciente estudio, en el periodo 2010 a 2014, descriptivo y retrospectivo, evaluó todo el territorio nacional y documentó seroprevalencia para CMV en donantes de 86,2% y en receptores de trasplantes renales en 91%, similar a otros países en vías de desarrollo. La distribución del riesgo en este estudio fue 7,3%, 91,4% y 1,3% para riesgo alto, intermedio y bajo respectivamente (10).

La importancia del CMV no solo radica en su alta prevalencia e incidencia, sino en la asociación que ha tenido con varios desenlaces adversos, derivados de la presentación de la enfermedad, o efectos indirectos asociados a la infección,

como aumento en la incidencia de rechazo del injerto, factor de riesgo de fibrosis intersticial y atrofia tubular en los 3 meses post trasplante, aparición de una glomerulopatía caracterizada por engrosamiento miointimal mediado por quimiocinas codificados por el CMV (11), aumento del riesgo de infecciones asociadas como *Candida*, *Pneumocystis jirovecii*, aspergillosis, y virus como Epstein Barr, herpes virus 6 y 8 y por último, mayor riesgo cardiovascular y estenosis de la arteria renal (12).

En ausencia de medidas preventivas, la frecuencia de infección se ha encontrado en 40 a 100% de los receptores y de enfermedad en alrededor de 67% (6,13); por ello se diseñaron estrategias de prevención, como lo son: la profilaxis universal y la terapia anticipada o *preemptive* (14). La profilaxis universal implica la administración de antivirales después de los 10 días del trasplante por un tiempo definido de 3 a 6 meses; según los estudios ganciclovir y valganciclovir tienen similar efectividad (15) con la preferencia de este último, debido a su biodisponibilidad. La dosis recomendada en recientes estudios para pacientes con función renal mayor a 40 mL/min es 450 mg/día (16), sin embargo, en años anteriores, la dosis sugerida para pacientes con TFG mayor a 60 mL/min era de 450 mg cada 12 horas. Un metanálisis reciente comparó 450 mg con 900 mg y no encontró superioridad con mayores dosis OR 1,38 (0.84-2.25 p = 0,19), pero sí aumentó 3 veces la presencia de leucopenia (p = 0,0002) (17).

La terapia anticipada es una estrategia para detectar la replicación en pacientes asintomáticos con monitorización semanal de carga viral por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para CMV por los primeros 3 meses (18). Se ha utilizado la antigenemia pp65, prueba no estandarizada para el diagnóstico, por lo que los

últimos consensos recomiendan el seguimiento con carga viral por PCR dadas sus características operativas (18).

Algunos metanálisis recientes con comparación directa, han dejado claro que no hay diferencia en presencia de rechazo, pérdida del injerto, enfermedad por CMV o muerte, entre las dos estrategias (19), la profilaxis universal parece asociarse a menores grados de viremia postrasplante, aunque con desventajas como mayor proporción de infecciones tardías y toxicidad por el medicamento (leucopenia, neutropenia y lesión renal) (19). La terapia anticipada involucra el gasto semanal de realización de la carga viral por PCR para CMV y la coordinación de la toma, con la ventaja de la no toxicidad farmacológica (20).

Con respecto al tiempo de duración de la terapia, el estudio IMPACT comparó 200 días con 100 días de tratamiento, en pacientes con riesgo alto (D+/R-) para CMV y documentó disminución de la incidencia de viremia, sin aumento de efectos adversos, a favor de la terapia durante 200 días (21). En pacientes con riesgo intermedio para CMV el tiempo promedio de tratamiento son 100 días.

Publicaciones previas de ganciclovir intravenoso vs valganciclovir en pacientes con riesgo alto (D+ / R-) evidencian eficacia similar en prevención de infección, sin embargo, a los 12 meses, los pacientes asignados a 100 días tuvieron enfermedad tardía en 36,8% vs. 200 días, que la presentaron en 16.1%. Este beneficio no se replicó en los pacientes con riesgo intermedio (22).

En este modelo, siguiendo las recomendaciones de las guías, y las revisiones previas, se realizó un enfoque de la mejor estrategia según el riesgo de infección.

Teniendo en cuenta que uno de los factores de riesgo para CMV es el uso de timoglobulina, la literatura muestra diferentes porcentajes de infección y

enfermedad, dependiente del medicamento que se haya usado para la inducción. Grecia reporta datos de infección de 12,8% y enfermedad 3,9% (13); modelos previos con pacientes de riesgo intermedio en Estados Unidos determinan infección en profilaxis universal 5,7% y en anticipada 55,5%, con enfermedad en 6,3% de los casos en el primer año (23).

En cuanto a la aparición de otras infecciones, bacterianas, por hongos u otros virus, no se han encontrado diferencias significativas entre las dos estrategias (19).

Los pacientes de alto riesgo tienen mayor probabilidad de cursar con viremia y enfermedad, por lo tanto, hay consenso en dar profilaxis universal. En los pacientes de bajo riesgo se recomienda no dar profilaxis, pero en la población de riesgo intermedio no hay consenso de cuál estrategia utilizar. La frecuencia de infecciones en pacientes con riesgo intermedio varía en diferentes estudios, con porcentajes de 78% en anticipada y 38% en profilaxis universal en un estudio (24) y 38,7% en anticipada y 11% en universal en otro (15); mientras que el porcentaje de enfermedad es más parecido y está entre 6 y 8%. Los efectos adversos de la terapia incluyen leucopenia, que se presenta en algunas series hasta en el 22,3% (25) de los expuestos, y se ve potenciada por la interacción con otros fármacos como el mofetil micofenolato, así como por deterioro de la función renal, edad avanzada, hidratación inadecuada y uso de otros medicamentos nefrotóxicos. Suele mejorar 3 a 7 días después de suspender el medicamento.

Un modelo económico en Francia encontró que la terapia con profilaxis universal era menos costosa por reducir días de hospitalización y otros cuidados de la salud (4). Mientras que guías colombianas abogan por un enfoque estratificado en

riesgos para ajustar así la terapia (16). En un país como Colombia, con recursos limitados, y en donde los costos son diferentes a los europeos, es importante realizar un análisis de relación entre costos y resultados clínicos para establecer una guía terapéutica ajustada a nuestras necesidades.

Materiales y métodos

Con el programa TreeAge Pro Healthcare® versión 2008 se diseñó un árbol de decisión bajo la perspectiva de un tercero pagador (sistema de salud colombiano), considerando únicamente costos médicos directos y con un horizonte temporal de un año (figura 1). La población estuvo conformada por pacientes con trasplante renal con riesgo intermedio para CMV (D+/R+, D-/R+), y las intervenciones a evaluar fueron profilaxis universal y terapia anticipada. Además de comparar los costos de las dos alternativas, se compararon otros desenlaces como infecciones evitadas, enfermedad evitada y eventos adversos evitados.

Para efectos de este trabajo, se emplearon las siguientes definiciones:

Trasplante renal riesgo intermedio para CMV: estado serológico usando IgG para CMV, D+/R+, D-/R+.

Profilaxis universal con valganciclovir: valganciclovir a dosis profiláctica desde el día 10 post trasplante por un tiempo definido de 90 días. Dosis profiláctica: TFG mayor a 40 mL/min: 450 mg día, TFG 25-35 mL/min: 450 mg interdiario, TFG 10-24mL/min: 450 mg dos veces por semana.

Terapia anticipada: monitoreo semanal de CMV por los primeros 3 meses, y al hacerse positiva la carga viral se inicia valganciclovir a dosis de tratamiento (450 mg cada 12 horas).

Infección por CMV: positividad en la PCR para CMV en ausencia de síntomas.

(22)

Enfermedad por CMV: positividad en la PCR para CMV con presencia de síntomas, como síndrome viral con fiebre, malestar, leucopenia o infección invasiva (22).

Se denomina “**complicación**” la presencia tanto de infección como de enfermedad.

Los eventos adversos considerados fueron: leucopenia, con valor de leucocitos menor de 4000, y deterioro renal, definido como aumento de creatinina a más de 2,5mg/dL.

Las probabilidades de transición se extrajeron de estudios clínicos identificados a partir de revisiones de la literatura y se usó el método DELPHI modificado para la validación de las probabilidades por expertos de diferentes partes del país (cuadro 1). La medición e identificación de los recursos consumidos se realizó mediante la construcción de un caso base con datos tomados de los casos de infección y enfermedad por CMV atendidos en una institución trasplantadora, nuestra cohorte de pacientes y la revisión de la literatura colombiana disponible. Los costos fueron estimados en pesos colombianos (COP) de 2014. Para los costos de los medicamentos se utilizaron las circulares del Ministerio de Salud (para aquellos medicamentos que tienen precio regulado) y el sistema de información de medicamentos (SISMED), siguiendo las recomendaciones del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS) (26). Los costos de los medicamentos se muestran en el cuadro 2.

Para los costos de los procedimientos se empleó el manual tarifario ISS 2001 con un incremento de 33% a partir del índice de precios al consumidor (IPC) en salud del año 2014. Los costos de los procedimientos incluidos se muestran en el cuadro 3.

Los estados de salud incorporados al modelo fueron: sano, infección, enfermedad, con y sin presencia de eventos adversos. No se empleó tasa de descuento dado el horizonte temporal.

Análisis de sensibilidad: se hizo análisis de sensibilidad univariado para cada una de las variables del modelo, empleando intervalos amplios, para buscar aquellas variables críticas que modificarán los resultados y la conclusión del modelo. Se hizo también un análisis probabilístico tipo Monte Carlo, repitiendo las simulaciones mil veces, y aplicando distribuciones a cada una de las variables del modelo.

Resultados

Según nuestros estimados, el costo promedio del primer año del paciente en terapia anticipada sería de COP 30.961.290, en terapia universal ese costo sería de COP 29.967.834 (costo incremental COP 993.456). Con la terapia anticipada se presentarían 48 eventos adversos por cada mil pacientes, mientras que con terapia universal se presentarían 124. Por otro lado, por cada mil pacientes tratados con terapia anticipada se presentarían 387 infecciones, comparado con 110 con terapia universal; el número de pacientes con enfermedad sería de 70 por cada mil, en cualquiera de las dos alternativas. En total, el número de complicaciones, por cada mil pacientes tratados, sería de 457 en terapia anticipada y 180 en terapia universal.

Al realizar el análisis de sensibilidad univariado, se encuentra que los resultados del modelo, en términos de costos, se mantienen al modificar ya sea las variables de costos o las probabilidades de transición, con excepción de cuatro variables: 1.) la dosis de valganciclovir, si se emplean 900 mg día, en vez de 450, la terapia universal deja de ser costo-ahorradora; 2.) el costo de la prueba carga viral para CMV por PCR es crítica; los resultados no favorecerían a la terapia universal si esta se redujera de su valor estimado actual, COP 322.300, a menos de COP 236.000 (una reducción de 27%); 3.) si la probabilidad de enfermedad en la terapia universal pasara del estimado actual de 7% a ser superior a 13,4%; o 4.) si la probabilidad de infección en la terapia anticipada bajara de 38,7% a ser de apenas 2,9%, la terapia universal dejaría de ser costo-ahorradora (figura 2). En el análisis probabilístico con simulación de Monte Carlo, el costo de la terapia universal fue más bajo que el de la terapia anticipada en 98,2% de las simulaciones.

Discusión

La infección por CMV es frecuente en pacientes con trasplante renal, con estudios en Colombia que muestran un aumento en la mortalidad con un OR de 4,51; (IC95% 0,94-21,8) (27), adicionalmente está asociada con efectos indirectos, como son aumento de las tasas de rechazo y bajas tasas de supervivencia del paciente y del injerto (11,12). Las tasas de infección y enfermedad en pacientes de alto riesgo (D+/R-) son muy altas, por lo que este grupo de pacientes, siempre debe recibir profilaxis universal; en los pacientes de bajo riesgo (D-/R-) las tasas son bajas, por lo que no se recomienda dar profilaxis y, en el grupo de pacientes con riesgo intermedio, las tasas descritas en la literatura son variables (40-100% sin tratamiento), por lo que se proponen los dos tipos de profilaxis: universal y

anticipada (9). Las dos estrategias son igualmente efectivas en términos de infección y enfermedad (3), pero existen escasos estudios a nivel mundial, y ninguno en Colombia que evalúe en términos de costos cuál estrategia ofrece mayores ventajas.

En pacientes con trasplante de órgano sólido con riesgo intermedio, un metanálisis documenta que la terapia preventiva comparada con el placebo es efectiva en prevenir la enfermedad por CMV (RR 0,29; IC 95% 0,11-0,80) y no muestra diferencias al compararla con profilaxis universal (RR 0,42; IC 95% 0,07-2,65) (28). En el modelo que hemos realizado, en los pacientes tratados con terapia anticipada se presentaría un mayor número de infecciones comparado con terapia universal, en los casos de enfermedad no existirían diferencias.

Si bien, las dos terapias han mostrado similitud en su capacidad para disminuir tasas de infección y enfermedad, preocupa que los eventos adversos, las tasas de resistencia a los antivirales y las infecciones tardías sean mayores con la profilaxis universal que con la anticipada. En el metanálisis descrito no se encontraron diferencias (28).

Cuando se evalúa el tiempo de terapia preventiva, en el grupo de riesgo intermedio no se ha encontrado que al comparar 100 días versus 200 días de tratamiento con profilaxis universal haya mejoría en la incidencia de infección o enfermedad; en el grupo que sí se encontró diferencia, a favor de 200 días, fue en el de alto riesgo, resultados reportados en el estudio IMPACT (21). Al no existir diferencias aparentes en términos de efectividad, se decidió evaluar si había diferencias en costos.

El análisis económico muestra que la profilaxis universal no solo disminuye el riesgo de infecciones, sino que resulta ser costo-ahorradora en comparación con la terapia anticipada en pacientes con riesgo intermedio en Colombia. Este escenario fue utilizando dosis de 450 mg/día de valganciclovir en profilaxis universal, dosis recomendada para pacientes con eTFG mayor a 40 mL/min por el consenso colombiano y por el estudio de Kalil et al (16,17). Dosis de 900 mg/día se han asociado con mayor frecuencia a leucopenia. En el análisis de sensibilidad cuando se utilizó la dosis de 900 mg, la profilaxis universal, dejó de ser costo-ahorradora (aunque todavía podría ser costo-efectiva).

La efectividad de la terapia anticipada ha sido demostrada en condiciones ideales, en las cuales se realiza carga viral por PCR cada semana durante los primeros tres meses, y en el momento en que la carga viral se hace positiva, se inicia el antiviral a dosis de tratamiento. En Colombia, resulta difícil llevar a cabo esta terapia debido a las dificultades logísticas para realizar el monitoreo de carga viral de manera oportuna, y dificultades para dispensar el medicamento al paciente a tiempo, dado que requiere autorización por estar fuera del plan de beneficios de salud. Esto lleva a que los pacientes permanezcan largos períodos sin profilaxis antiviral, lo que aumenta el riesgo de presentación de infección o enfermedad, con las consecuencias que ello trae en morbilidad, supervivencia del injerto, supervivencia del paciente y costos.

Teniendo en cuenta que la terapia con valganciclovir es costosa, era necesario establecer un análisis de costo-efectividad, para determinar cuál de las dos estrategias es más conveniente tanto para los pacientes como para el sistema de salud. Este es el primer estudio en nuestro medio y esperamos contribuya a la

práctica diaria en el escenario de trasplante renal. Tiene las limitaciones propias de los modelos económicos, incluyendo el empleo de probabilidades de transición y de utilidades derivadas de estudios foráneos. Si se aceptan sus supuestos y limitaciones, la recomendación sería utilizar profilaxis universal con valganciclovir por 100 días, en pacientes con riesgo intermedio para CMV, por la reducción tanto de los costos como de los riesgos clínicos de infección y enfermedad por CMV en el paciente con trasplante renal en Colombia.

Agradecimientos

Al personal de la Unidad de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario San Ignacio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Financiación

No hay fuentes de financiación.

Referencias

1. **Rosselli D, Rueda J, Diaz CE.** Cost-effectiveness of kidney transplantation compared with chronic dialysis in end-stage renal disease. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2015;26:733-8. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.160175>
2. **Hernández D, Moreso F.** Has patient survival following renal transplantation improved in the era of modern immunosuppression? Nefrologia. 2013;33:171-80. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11743>
3. **Lumbreras C.** Prevención de las complicaciones infecciosas en el receptor de un trasplante renal. Nefrol Sup Ext. 2011;2:92-7.

4. **Squifflet J-P, Legendre C.** The economic value of valacyclovir prophylaxis in transplantation. *J Infect Dis.* 2002;186 (Suppl. 1):S116-22.
<https://doi.org/10.1086/342961>
5. **Gutiérrez E, Hernández E, Morales E, Praga M.** Afectación gastrointestinal severa por CMV tardío : la importancia del tratamiento precoz. *Nefrología.* 2007;27:779-80.
6. **De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R.** Human cytomegalovirus and kidney transplantation: A clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:118-26. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.04.010>
7. **Asberg A, Jardine AG, Bignamini AA, Rollag H, Pescovitz MD, Gahlemann CC, et al.** Effects of the intensity of immunosuppressive therapy on outcome of treatment for CMV disease in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:1881-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03114.x>
8. **Correa M, Ossa J, Builes M, Arbelaez M.** Prevalencia de infección por citomegalovirus en receptores y donantes de trasplante renal en Medellín para 1988-1989. *Acta Médica Colomb.* 1990;15:175-9.
9. **Díaz J, Henao J, Rodelo J, García A, Arbeláez M, Jaimes F.** Incidence and risk factors for cytomegalovirus disease in a Colombian cohort of kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014;46:160-6.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.07.070>
10. **Arias-Murillo YR, Osorio-Arango K, Cortés JA.** Seroprevalencia de citomegalovirus en donantes de órganos y receptores de trasplante renal, Colombia, 2010-2014. *Biomédica.* 2016;36:24-36.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2938>

11. **Díaz-Betancur J, Henao JE, Jaimes FA.** Efectos de la infección y la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal. *Acta Médica Colomb.* 2012;37:131-7.
12. **Ramanan P, Razonable RR.** Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.* 2013;45:260-71.
<https://doi.org/10.3947/ic.2013.45.3.260>
13. **Giakoustidis D, Antoniadis A, Fouzas I, Sklavos A, Giakoustidis A, Ouzounidis N, et al.** Prevalence and clinical impact of cytomegalovirus infection and disease in renal transplantation: Ten years of experience in a single center. *Transplant Proc.* 2012;44:2715-7.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.098>
14. **Razonable RR.** Management strategies for cytomegalovirus infection and disease in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27:317-42. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.02.005>
15. **Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M.** Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation.* 2012;93:61-8.
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318238dab3>
16. **Cortés JA, Yomayusa N, Arias YR, Arroyave IH, Cataño JC, García P, et al.** Consenso colombiano para la estratificación, diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por citomegalovirus en pacientes adultos con trasplante renal. *Infectio.* 2015;20:250-64.

<https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.10.005>

17. **Kalil AC, Mindru C, Florescu DF.** Effectiveness of valganciclovir 900 mg versus 450 mg for cytomegalovirus prophylaxis in transplantation: Direct and indirect treatment comparison meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011;52:313-21. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq143>
18. **Kotton CN.** CMV: Prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant.* 2013;13:24-40. <https://doi.org/10.1111/ajt.12006>
19. **Florescu DF, Qiu F, Schmidt CM, Kalil AC.** A direct and indirect comparison meta-analysis on the efficacy of cytomegalovirus preventive strategies in solid organ transplant. *Clin Infect Dis.* 2014;58:785-803. <https://doi.org/10.1093/cid/cit945>
20. **Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG.** The efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* 2005;143:870-80. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00005>
21. **Hellemans R, Beutels P, Ieven M, Verpooten GA, Bosmans JL.** Cost analysis in favor of a combined approach for cytomegalovirus after kidney transplantation: A single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2013;15:70-8. <https://doi.org/10.1111/tid.12023>
22. **Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al.** International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation.* 2013;89:779-95. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>
23. **Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO.** Universal prophylaxis is cost effective in

cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients.

Transplantation. 2011;91:237-44.

<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318200000c>

24. **Couzi L, Helou S, Bachelet T, Martin S, Moreau K, Morel D, et al.**
Preemptive therapy versus valgancyclovir prophylaxis in cytomegalovirus-positive kidney transplant recipients receiving antithymocyte globulin induction. *Transplant Proc.* 2012;44:2809-13.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.029>
25. **Luna E, Caravaca F, Ferreira F, Fernández N, Martín P, Vargas ML, et al.**
Effect of cytomegalovirus infection on survival of older kidney transplant patients (D+/R+): Impact of valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy. *Transplant Proc.* 2016;48:2931-37.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.06.062>
26. **Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.** Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014. p. 36.
Fecha de consulta: 27 de abril de 2017. Disponible en:
<http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20evaluacio%CC%81n%20econo%CC%81mica%20web%2030%20sep.pdf>
27. **Lopez M.** Incidencia, frecuencia, etiología y factores de riesgo para la infección en pacientes adultos con trasplante renal de un programa de trasplante de Bogotá. [Tesis]. Bogotá D. C: Universidad Nacional de Colombia; 2015. p. 48. Fecha de consulta: 27 de abril de 2017. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/49209/1/52965694.2015.pdf>
28. **Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, Craig JC.** Preemptive treatment for

cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ
transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81:139-45.

<https://doi.org/10.1097/01.tp.0000183970.71366.da>

Cuadro 1. Probabilidades de transición empleadas en el modelo.

Probabilidad	P	Mínimo	Máximo	Fuente
Deterioro renal profilaxis anticipada	0,0116	0,00116	0,116	Tomado de encuesta método DELPHI
Deterioro renal profilaxis universal	0,03	0,003	0,3	
Efecto adverso profilaxis anticipada	0,105616	0,05	0,2	
Efecto adverso profilaxis universal				
Leucopenia profilaxis anticipada	0,124	0,06	0,24	
Leucopenia profilaxis universal	0,094	0,0094	0,4	
Enfermedad profilaxis anticipada	0,07	0,03	0,14	
Enfermedad profilaxis universal	0,07	0,03	0,14	
Infección profilaxis universal	0,11	0,05	0,30	
RR infección profilaxis anticipada	3,52	1	8	

Cuadro 2. Costos de medicamentos

Costo tratamiento día	Costo (COP)	Fuente
Micofenolato (2000mg)	41.075	Circular 7 de 2013
Tacrolimus (6mg)	23.152	SISMED
Prednisolona (5mg)	1.186	SISMED
Trimetropin /Sulfa (160/800mg)	47	SISMED
Nistatina (30mL)	1.321	SISMED
Valganciclovir (450mg)	45.024	SISMED
Ganciclovir (5mg c/12 horas)	115.735	SISMED

Cuadro 3. Costos de procedimientos en hospitalización

Consulta de urgencias	1	100	\$24.193	\$24.193
Consulta especializada	1	100	\$22.211	\$22.211
Ayudas diagnósticas				
Hemograma	35	100	\$13.659	\$478.065
BUN	35	100	\$4.875	\$170.625
Creatinina	35	100	\$4.117	\$144.095
Carga viral CMV	5	100	\$322.300	\$1.611.500
Ionograma (Na, K, Cl)	35	100	\$28.941	\$1.012.935
Magnesio	35	100	\$12.211	\$427.400
Niveles de inmunosupresión	1	100	\$153.545	\$153.545
Ayudas diagnósticas				
Endoscopia	1	60	\$302.567	\$181.540
Colonoscopia	1	60	\$526.723	\$316.034
Fibrobroncoscopia	1	5	\$432.875	\$21.644
Radiografía de tórax	1	100	\$27.478	\$27.478
Ultrasonografía doppler de riñón transplantado	1	100	\$74.250	\$74.250
Hemocultivo aerobio	2	30	\$38.228	\$22.937
Hemocultivo anaerobio	1	30	\$51.820	\$15.546
Coproscópico	3	60	\$11.112	\$20.002
Coprocultivo	1	60	\$8.459	\$5.075
Tinciones especiales	3	60	\$7.761	\$13.969
Internación				
Consulta medicina especializada (Nefrología)	35	100	\$20.077	\$702.695
Interconsulta por medicina especializada (Neumología)	1	40	\$22.211	\$8.884
Interconsulta por medicina especializada (Gastroenterología)	1	60	\$22.211	\$13.327
Interconsulta por medicina especializada (Oftalmología)	1	100	\$22.211	\$22.211
Interconsulta por medicina especializada (Infectología)	1	100	\$22.211	\$22.211
Internación general servicio de alta complejidad (aislamiento)	35	100	\$136.359	\$4.772.565
Tratamiento				
Valganciclovir	35	90	\$45.024	\$1.418.269
Ganciclovir	10	10	\$115.735	\$115.735
Total				11'818.938,6

Figura 1. Árbol de decisiones- variables

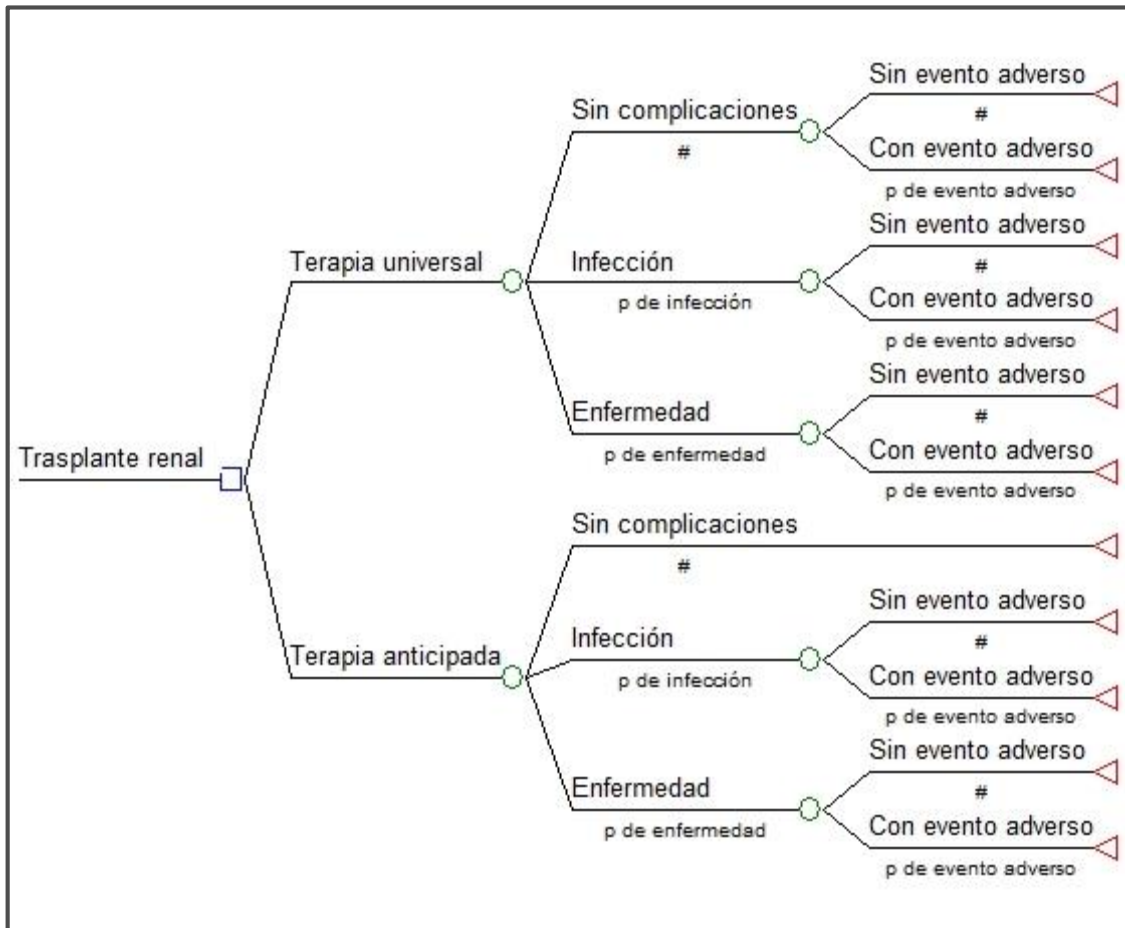


Figura 2. Diagrama de tornado para las cuatro variables que más inciden en las diferencias de costos entre las dos alternativas.

