

TRABAJOS ORIGINALES

COSTO EFECTIVIDAD DEL CAMBIO DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA MALARIA EN EL PERÚ (1999-2003)

César Sánchez M¹, Salomón Durand V^{2,3}

RESUMEN

Objetivos: Como respuesta a la emergencia de la resistencia del *P. falciparum* a los antimaláricos, el Ministerio de Salud del Perú decidió adoptar los esquemas de tratamiento para malaria combinados recomendados por la OMS: MQ-AS y SP-AS, pero el costo de la nueva terapia es significativamente superior a los anteriores esquemas; SP y quinina + tetraciclina, sin embargo tendría como ventaja una mayor eficacia y probablemente la capacidad de disminuir la transmisión. Por estos motivos se evaluó de manera prospectiva el costo efectividad del cambio en los esquemas de tratamiento para malaria. **Materiales y métodos:** Se usó el método de análisis de decisiones y de riesgos, se construyó un modelo probabilístico que estableció las relaciones formales entre diversos factores que van a modificar el número de casos, muertes, los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y los costos del programa en un periodo de cinco años. **Resultados:** Se halló que si bien el costo unitario por tratamiento es mayor con el esquema de tratamiento combinado, el uso del nuevo esquema es más costo efectivo en reducir los AVADs. **Conclusiones:** En el marco de la estrategia del control de la malaria en el Perú, la terapia combinada es más costo efectiva que los anteriores esquemas.

Palabras clave: Malaria; Antimaláricos; Antimaláricos/economía; Perú (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objectives: As a response to the emergency of *P. falciparum* resistance to antimalarial agents, Peruvian Ministry of Health decided to adopt combined treatment regimens for malaria recommended by World Health Organization: MQ, -AS and SP-AS, but the costs of the new therapy are significantly higher compared to former treatment regimens; SP and quinine + tetracycline; however its advantage may be greater efficacy and probably its capacity for reducing transmission. For these reasons, we prospectively assessed cost-effectiveness of changing treatment regimens for malaria. **Materials and methods:** Decision and risk analysis methods were used, a probabilistic model was built establishing formal relationships between different factors that may modify case number, death toll, disability-adjusted life years (DALYs), and program costs for a 5-year period. **Results:** Even though unit costs for drugs are higher with combined therapy, new combined therapy schedule has better cost-effectiveness for reducing life years adjusted for disability. **Conclusions:** Within the strategy for malaria control in Peru, combined therapy has better cost-effectiveness compared to former treatment regimens.

Key words: Malaria; Antimalarials; Antimalarials/economics; Peru (source: DeCS BIREME).

INTRODUCCIÓN

En el Perú la malaria es un importante problema para la salud pública, no sólo por el elevado número de casos sino también por el impacto económico que produce sobre los escasos recursos estatales y en la economía de las familias de las comunidades afectadas¹.

En los últimos años la emergencia de la resistencia del *Plasmodium falciparum* a los antimaláricos se constituyó en una seria amenaza para las posibilidades de control de esta endemia². Diversos

estudios realizados en el Perú entre los años 1996 y 2000 hallaron que la cloroquina (CQ) y la sulfadoxina-pirimetamina (SP) habían perdido su eficacia y, por lo tanto, no podían seguir siendo usadas como tratamiento de primera línea³⁻⁵. Por este motivo el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) en 1999, luego de los estudios que confirmaban la resistencia a los esquemas de tratamiento existentes, decidió adoptar los esquemas de terapia combinada recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), artesunato (AS) + mefloquina (MQ) en la cuenca amazónica donde existe resistencia a la CQ y al SP, y

¹ Ministerio de Economía y Finanzas. Lima, Perú.

² Instituto de Medicina Tropical Daniel Alcides Carrión. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.

AS + SP en la costa norte, donde la SP es aún eficaz⁶⁻⁸. La decisión se tomó considerando la mejor eficacia de la terapia combinada⁹, y que esta combinación podría disminuir la posibilidad de generación de resistencia¹⁰, sin embargo no se evaluó el cambio de la política de medicamentos con criterios económicos y tampoco su sostenibilidad económica.

En el Perú el costo de los tratamientos los asume el Estado y estos se distribuyen a través de los centros de salud del MINSA. Los esquemas que venía distribuyendo el MINSA antes de adoptar la terapia combinada: quinina + tetraciclina en la amazonía y SP en la costa norte, cuestan entre 2 y 5 veces menos que un esquema de terapia combinada.

El objetivo del estudio fue evaluar de manera prospectiva el costo-efectividad de los anteriores esquemas usados para tratar la malaria en el Perú hasta el año 2001 frente a los nuevos esquemas de terapia combinada, en las tres diferentes zonas endémicas del Perú: costa norte, selva central y la Amazonía. En el caso de la malaria por *P. falciparum*, en la costa norte se comparó los anteriores esquemas: SP como primera línea y quinina (Q) + tetraciclina como segunda línea, frente a los nuevos esquemas: SP + AS como primera línea, MQ + AS como segunda línea y como tercera línea Q + clindamicina; en la cuenca amazónica los anteriores esquemas: como primera línea Q + tetraciclina y como segunda línea MQ frente a los nuevos esquemas: como primera línea MQ + AS y como segunda línea Q + clindamicina. En el caso del *P. vivax* se comparó el anterior esquema CQ + primaquina, la primaquina se administraba por 14 días, frente al nuevo esquema CQ + primaquina, pero la primaquina administrada en la misma dosis total pero por siete días.

MATERIALES Y MÉTODOS

En 1999 se registraron 159 000 casos de malaria en el Perú, un tercio de los cuales fueron malaria por *P. falciparum* el resto malaria por *P. vivax*. En el Perú la malaria es hipoendémica, inestable y estacional; afecta a todos los grupos etarios, pero, fundamentalmente, a la población adulta y la mayor parte de los casos son sintomáticos^{11,12}. En la costa norte y en la Amazonía se transmiten simultáneamente el *P. vivax* y *P. falciparum*; en la selva central, sólo el *P. vivax*.

Se usó la metodología de análisis de decisiones y riesgos porque tiene la ventaja de incorporar en la evaluación la incertidumbre del entorno en forma explícita y sistemática¹³, permitiendo analizar problemas, como la malaria, que dependen de múltiples factores que se modifican en el tiempo.

En primer lugar, se construyó un modelo (determinístico) usando parte del modelo elaborado para un estudio previo¹⁴. En el modelo se establecieron las relaciones formales entre los factores (variables) que modificarían el número de casos, muertes y costos del programa, permitiendo calcular, para diversos escenarios, los costos, los años de vida perdidos ajustados en función de la discapacidad (AVAD) y el costo-efectividad (costo por AVAD perdidos evitados), que implicaría la aplicación de los nuevos esquemas. Tanto los costos y los AVAD perdidos se calcularon prospectivamente para un periodo de cinco años, para cada área de transmisión costa norte, Amazonía y selva central. Luego, se realizó un análisis de sensibilidad que identificó aquellas variables que explican la mayor parte de la incertidumbre sobre los costos y AVAD perdidos (variables críticas). Finalmente, las variables críticas fueron sistematizadas a través de un modelo probabilístico específico que permitió evaluar el costo, efectividad y costo-efectividad de la rotación de medicamentos antimaláricos en muchos escenarios.

ANÁLISIS DETERMINÍSTICO

En el modelo determinístico los factores se diferenciaron en variables de decisión e incertidumbres; a las incertidumbres se les asignó distribuciones de probabilidad, por ejemplo una incertidumbre es la efectividad de los nuevos esquemas luego de cinco años. En general, si se conocía sólo un rango de información para una variable, se aproximó a una distribución uniforme; si la data disponible mostraba un pico en la distribución, se usó una distribución triangular, y si disponía de valores promedios y desviaciones se construyó una distribución normal.

Se obtuvo datos de costos, incluyendo los costos de oportunidad, de estudios publicados y reportes de gestión del programa de control de malaria^{1,14}. Cuando no había información escrita de estudios se optó por la consulta a expertos. Se utilizó el método normativo para el cálculo de los costos. Se consideró para los costos por muerte por malaria, que el costo mínimo es la pérdida de producción para la sociedad. Los costos de la administración de un tratamiento completo de malaria se obtuvieron del programa de control de malaria del MINSA, en la Amazonía se consideró que el costo de un esquema de tratamiento de primera línea para malaria falciparum anterior y nuevo es de \$12,77 y \$21,10 respectivamente, mientras que en la costa norte sería de \$6,22 y \$9,6, respectivamente. En el caso de la malaria vivax, el costo del tratamiento completo sería de \$9,62 con el anterior esquema y de \$7,17 con el nuevo esquema.

Tabla 1. Proyección de la efectividad del tratamiento anterior y nuevo (Proporción de casos curados/total de casos).

	Tipo de malaria	Valor bajo	Valor base	Valor alto
Costa norte				
Esquema anterior	<i>P. falciparum</i>	0,30	0,45	0,60
	<i>P. vivax</i>	0,75	0,78	0,80
Esquema nuevo	<i>P. falciparum</i>	0,90	0,93	0,95
	<i>P. vivax</i>	0,85	0,90	0,95
Amazonía				
Esquema anterior	<i>P. falciparum</i>	0,40	0,50	0,60
	<i>P. vivax</i>	0,70	0,73	0,75
Esquema nuevo	<i>P. falciparum</i>	0,85	0,90	0,95
	<i>P. vivax</i>	0,75	0,80	0,85
Selva central				
Esquema anterior	<i>P. falciparum</i>	-	-	-
	<i>P. vivax</i>	0,75	0,78	0,80
Esquema nuevo	<i>P. falciparum</i>	-	-	-
	<i>P. vivax</i>	0,80	0,87	0,95

La efectividad de los esquemas de tratamiento se estimó sobre la base de los estudios de eficacia de las drogas antimaláricas realizados en el Perú³⁻⁶, la proyección de la eficacia y efectividad de los esquemas antiguo y nuevo, luego de cinco años, se calculó mediante una consulta a expertos (Tabla 1). En general se consideró que el nuevo esquema tenía menos posibilidades de perder su eficacia en el tiempo¹⁰.

Para el resto de intervenciones, se obtuvo datos de efectividad de ensayos aleatorios controlados hasta donde fue posible, pero se ajustaron a ratios registrados en situaciones reales por los expertos entrevistados. La efectividad del cambio de la terapia se calculó en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos evitados. Los AVAD fueron calculados de expectativas de vida tomadas de tablas de vida apropiadas¹⁵. Consideramos como rango de incertidumbre para la expectativa de vida, entre 60 y 72 años¹⁶ y un valor base de 65 años. Se descontó los AVAD al 3%, pero no se ponderó esto por edades.

Los pesos de salud perdida para cada enfermedad (en la escala donde la salud perfecta es 1 y la muerte es 0) de 0,22 para malaria vivax y 0,37 para los casos no fatales de falciparum, lo que refleja la mayor severidad de este tipo de malaria¹⁸. Se combinó AVAD evitados con costos para producir un rango de costos por AVAD evitados para cada esquema de tratamiento.

En general, el modelo recibe los rangos de incertidumbre para cada variable, que están condicionados

por la variable de decisión: el esquema de tratamiento anterior o nuevo. Con estos datos el modelo arroja las variables resultados: el número de casos y muertes proyectados por malaria y los costos. Las relaciones matemáticas del modelo para la estimación de las variables de resultado se plasmaron en una hoja de cálculo (Figura 1). En la hoja de cálculo, la expansión de la enfermedad depende básicamente del número de reservorios (personas portadoras de la enfermedad y que no han sido identificadas ni tratadas) existentes en la zona; el modelo toma el índice parasitario anual (IPA) inicial, y el IPA final dependerá del uso de la terapia antigua o la nueva, sobre esta base el modelo calcula los costos de las intervenciones, el número de casos, las muertes y los AVAD perdidos.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Con el análisis de sensibilidad se identificó los factores críticos en la generación de incertidumbre en el costo de implementación y los AVAD perdidos; para ello se usó *Sensitivity*® (versión 10.34). Para cada variable se evaluaron 3 escenarios, es decir, mientras el resto de variables de incertidumbre permanecía en su valor base (medianas), se evaluó en el modelo determinístico los valores alto (último decil) y bajo (primer decil), registrándose los costos y los AVAD perdidos en cada uno de los dos escenarios. El mismo procedimiento se realizó para todas las variables de incertidumbre involucradas. Estos valores fueron ordenados según su impacto en la variable de resultado y representados en un "diagrama de tornado".

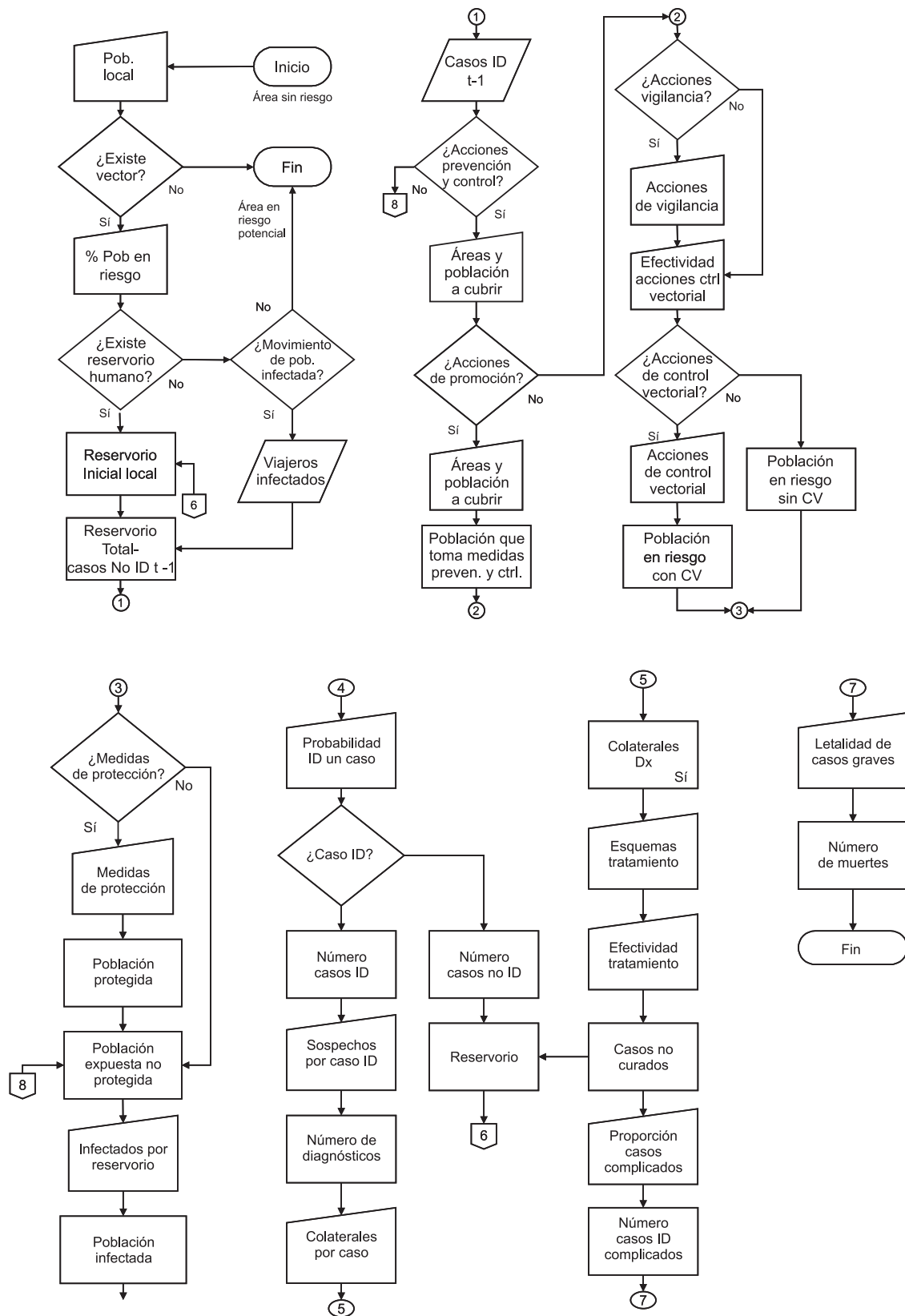


Figura 1. Diagrama de flujo del modelo para el cálculo de los costos y AVAD perdidos.

ANÁLISIS PROBABILÍSTICO

Luego de identificadas las variables críticas, se realizó un análisis probabilístico con el objetivo de incorporar la incertidumbre de las variables críticas identificadas en el análisis de sensibilidad. La distribución de probabilidades revisadas de cada variable fue discretizada a fin de construir árboles de decisiones (modelo probabilístico) para cada una de las dos estrategias evaluadas, considerando las relaciones de dependencia entre las variables.

Cada uno de los escenarios evaluados para cada estrategia correspondió a un recorrido posible en el árbol de probabilidades para las variables críticas. La probabilidad de ocurrencia, asociada a las variables de resultado, se obtuvo como producto de las probabilidades asociadas a cada una de las ramas del árbol de probabilidades que describe el escenario (expansión en cadena).

Cabe resaltar que en el análisis de sensibilidad determinístico se evaluó el impacto de las variables sobre los resultados una a la vez, es decir, mientras que una variable era evaluada en su rango de incertidumbre (valor base, bajo y alto), el resto permanecía en su valor base, pero en el análisis probabilístico se evaluó una gran cantidad de escenarios cuando todas las variables críticas identificadas fueron variadas simultáneamente. El resultado del análisis probabilístico fue un perfil de riesgo de cada estrategia, es decir, una distribución de probabilidades acumuladas para los costos como para los AVAD perdidos. El perfil de riesgo se obtuvo al ordenar en forma ascendente los valores de las variables de resultado y su probabilidad asociada. Luego se calculó la probabilidad acumulada graficando esta serie con la variable de resultado.

RESULTADOS

ANÁLISIS DETERMINÍSTICO

El costo total de las intervenciones y los AVAD perdidos se reducen considerablemente con el esquema de tratamiento nuevo en el caso o escenario base, es decir, cuando todas las variables se fijan en su mediana, a pesar que éste es mucho más costoso que el esquema anterior (Tabla 2). Los costos incluidos son los de todas las intervenciones pero no el costo de oportunidad de la población por morbilidad y por mortalidad. La reducción de costos es notable en la Amazonía y la costa norte, donde ocurren los casos de malaria por *P. falciparum*, y la reducción es de 81 y 54% respectivamente; pero en la selva central donde se transmite sólo malaria por *P. vivax*, la reducción es de 20%. La reducción de AVAD perdidos con el nuevo esquema es más importante en la Amazonía (90%), en la costa norte la reducción es de 79% y en la selva central la reducción es de 52%.

En la Tabla 2 se muestra el costo efectividad para ambos esquemas de tratamiento: las dos primeras líneas muestran los costos de las intervenciones y los AVAD perdidos, la tercera se estima sobre la base de los costos adicionales que involucraría el nuevo esquema de tratamiento. Como vemos, en todas las zonas analizadas existe un ahorro (costo negativo). El nuevo esquema de tratamiento de la malaria involucra menores costos de implementación, a pesar de que el costo unitario es más costoso que con el esquema actual. El nuevo esquema de tratamiento presenta un ahorro de US\$ 400 por AVAD perdido evitado en la costa norte. En el caso de la selva central este valor es de US\$ 493 y US\$ 697 para la Amazonía.

Tabla 2. Costo efectividad de los esquemas antimaláricos en el caso base.

Variable	Unidad	Esquema de tratamiento					
		Antiguo			Nuevo		
		Costa Norte	Selva Central	Amazonia	Costa Norte	Selva Central	Amazonia
Costo de intervenciones	Millones US\$	28,7	3,7	157,3	13,2	3,0	30,1
AVAD perdidos	Miles	49,2	2,9	201,7	10,4	1,4	19,2
Costos incrementales	Millones US\$	-	-	-	-15,5	-0,7	-127,2
AVAD perdidos evitados	Miles	-	-	-	38,8	1,5	182,6
Costos/AVAD perdidos evitados	US\$/AVAD perdido evitado	-	-	-	-399,7	-493,3	-696,6

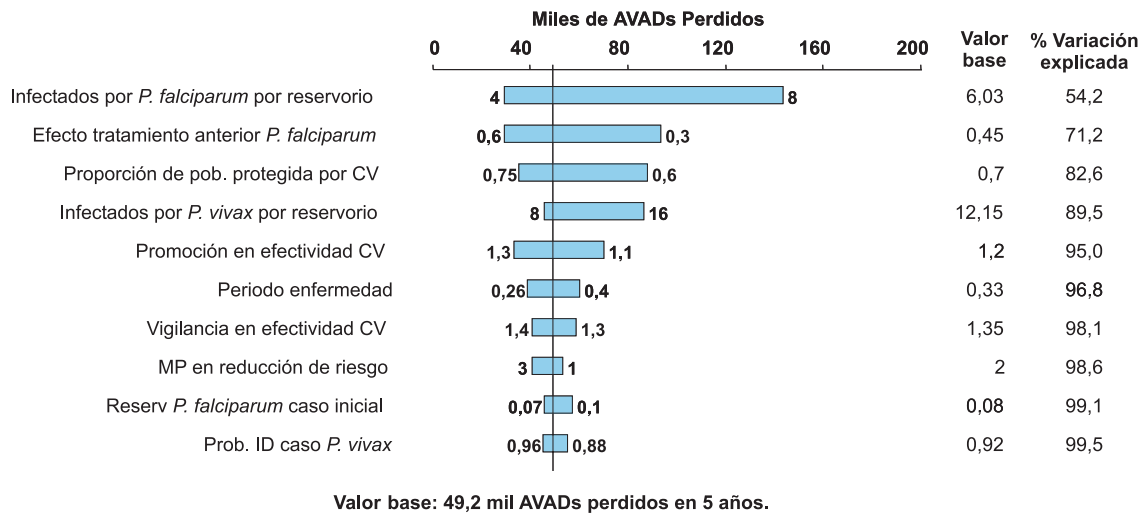


Figura 2a. Análisis de sensibilidad del esquema de tratamiento anterior para los AVAD perdidos en la costa norte.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Con el análisis de sensibilidad se identificaron las variables críticas que tienen un mayor impacto sobre los resultados finales. En el diagrama de tornado se resume el análisis de sensibilidad de los AVAD perdidos utilizando el tratamiento antiguo en la costa norte (Figura 2a). La columna de "variación explicada" nos indica la incertidumbre acumulada aportada por cada una de las variables. El diagrama nos indica que 95% de la incertidumbre es explicada por cinco variables de incertidumbre: (i) el número de infectados por malaria por *P. falciparum*

que puede generar un reservorio humano, (ii) la efectividad del esquema de tratamiento antiguo para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum*, (iii) la proporción de la población protegida por el control vectorial, (iv) el número de infectados por malaria por *P. vivax* que puede generar un reservorio humano, y (v) el efecto positivo que puede generar las acciones de promoción en la efectividad de las intervenciones de control vectorial.

En el tornado, si todas las variables toman su valor base a la vez, el esquema de tratamiento actual presentaría 49 200 AVAD perdidos en un periodo de cinco

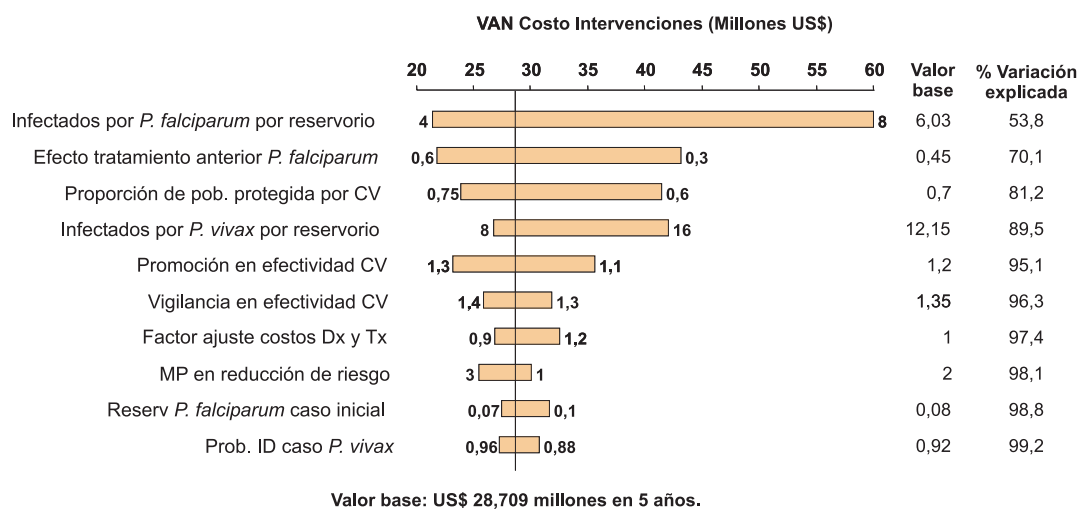


Figura 2b. Análisis de sensibilidad del esquema de tratamiento anterior para el costo de intervenciones en la costa norte.

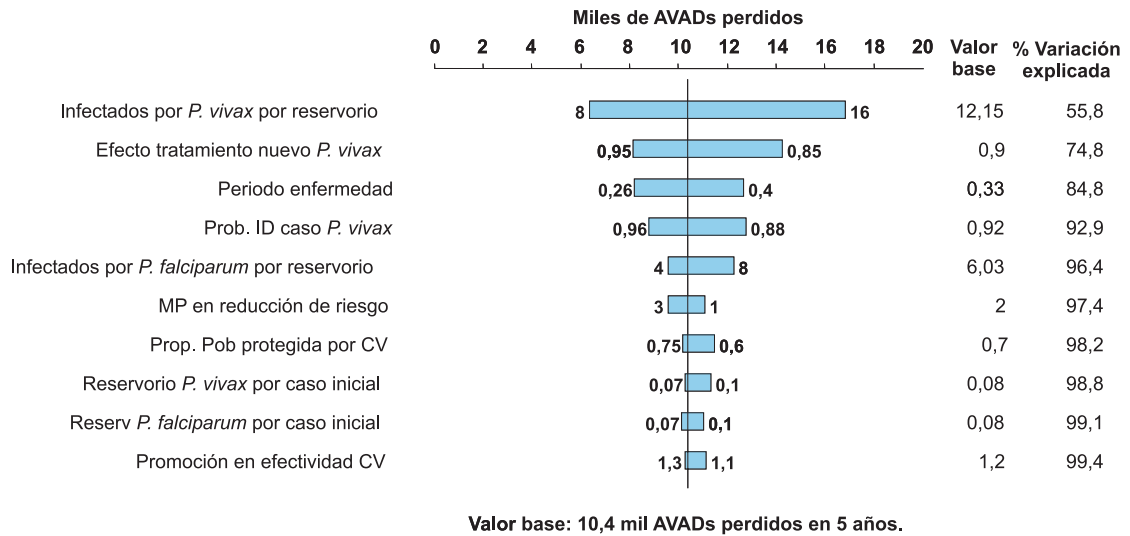


Figura 3a. Análisis de sensibilidad para los AVAD perdidos para el esquema nuevo en la costa norte.

años. Al analizar la primera variable de incertidumbre (que explica el 54% de la incertidumbre) se puede observar que si el número de infectados que puede generar un reservorio de malaria por *P. falciparum* fuera cuatro en lugar de seis (que es el valor base), los AVAD perdidos se reducirían a 30 mil; por el contrario, si fuesen ocho, los AVAD perdidos serían 140 mil. De la misma forma, para el caso de los costos incrementales de las intervenciones, se puede observar que más de 95% de la incertidumbre en el costo son explicadas por las mismas variables (Figura 2b). El mismo análisis se realizó para la Amazonía y la selva central.

La figura 3 muestra los diagramas de tornado para el esquema de tratamiento nuevo, tanto para los AVAD perdidos como para el costo de las intervenciones en la costa norte. La interpretación es la misma que la realizada en la figura 2. Como vemos, con el nuevo esquema de tratamiento la malaria por *P. falciparum* ya no tiene mayor impacto en los resultados, siendo ahora la malaria por *P. vivax* la que afecta los costos y los AVAD perdidos. Lo mismo se puede observar en la tabla 3, que resume el análisis de sensibilidad. El mismo análisis se realizó en la Amazonía y selva central. Si analizamos con detalle la escala en cada uno de los tornados de la figura 3, observamos que el impacto en los resultados es de menor

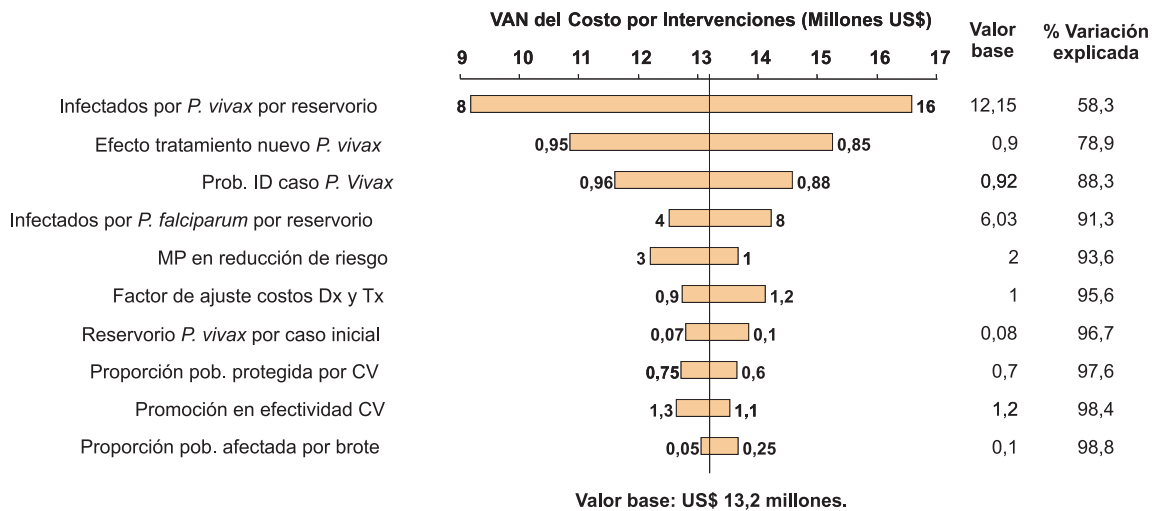


Figura 3b. Análisis de sensibilidad para el costo de intervenciones para el esquema nuevo en la costa norte.

magnitud que con el esquema de tratamiento anterior, por lo tanto se puede concluir que existe evidencia de un menor riesgo con el nuevo esquema de tratamiento.

ANÁLISIS PROBABILÍSTICO

El objetivo fue analizar probabilísticamente las incertidumbres críticas identificadas en el análisis de sensibilidad. En el análisis determinístico se consideró un valor para cada variable de entrada, mientras que en este se consideró la distribución de probabilidades

para cada una de las variables críticas identificadas, así se evaluó una gran cantidad de escenarios cuando todas las variables críticas identificadas fueron variadas simultáneamente.

Las incertidumbres críticas en los AVAD perdidos y en el costo total de intervenciones para cada una de las tres áreas de estudio se muestran en los modelos probabilísticos representados por los árboles de decisiones genéricos en la figura 4 para la costa norte, selva central y Amazonía.

Tabla 3. Porcentaje explicado de la incertidumbre en los AVAD perdidos y los costos totales por cada área de estudio para el esquema antiguo y nuevo.

Factores de riesgo	AVAD perdidos			Costos totales		
	Costa norte	Selva central	Amazonía	Costa norte	Selva central	Amazonía
Infectados de malaria por <i>P. vivax</i> por reservorio						
Esquema anterior	6,9	83,0	0,5	8,3	77,4	0,2
Esquema nuevo	55,8	69,7	48,0	58,3	59,1	9,1
Número de reservorios de malaria por <i>P. vivax</i> por caso						
Esquema anterior	0,5	11,3	0	0	17,2	0
Esquema nuevo	0	16,4	5,9	0	25,6	3,5
Efectividad de las medidas de protección en la reducción del riesgo						
Esquema anterior	0,6	2,5	21,6	0,7	2,6	20,6
Esquema nuevo	1	1,7	24,6	2,2	2,5	26,5
Infectados de malaria por <i>P. falciparum</i> por reservorio						
Esquema anterior	54,2	N/A*	62,9	53,8	N/A	62,5
Esquema nuevo	3,5	N/A	10,8	3,0	N/A	24,5
Efectividad del tratamiento de malaria por <i>P. falciparum</i>**						
Esquema anterior	17,0	N/A	7,3	16,4	N/A	7,2
Proporción de población protegida con control vectorial**						
Esquema anterior	11,4	N/A	0	11,0	0	0
Probabilidad de identificar un caso vivax**						
Esquema nuevo	8,1	2,9	1	9,5	3	0
Efectividad del tratamiento de malaria por <i>P. vivax</i> con el esquema nuevo**						
Esquema nuevo	19,1	8,3	1,7	20,5	8,6	0
Periodo de la enfermedad**						
Esquema nuevo	10	1,0	1,9	-	-	-

* N/A = no aplicable, se asume que en la selva central no se transmite el *P. falciparum*.

** Sólo se realizó el análisis para uno de los esquemas.

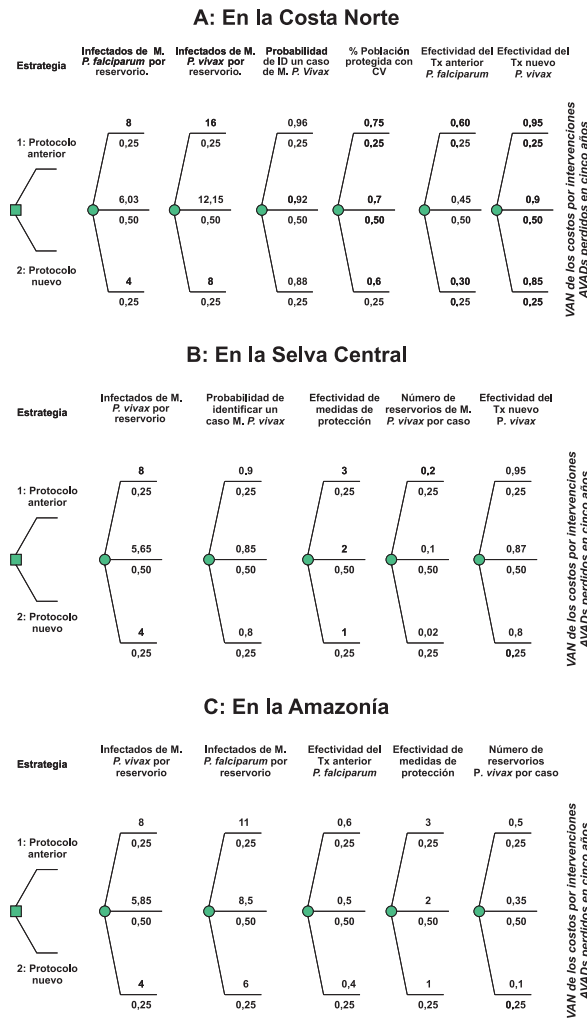


Figura 4. Modelo probabilístico para los AVAD perdidos y el costo total de intervenciones según región.

En la costa norte consideramos seis variables de incertidumbre críticas, que permitió evaluar, utilizando el modelo en hoja de cálculo 729 (3⁶), escenarios que cubren el rango de posibilidades futuras para cada esquema de tratamiento evaluado. Se debe tener en cuenta que, al evaluar variables inciertas, los resultados (valor actual neto [VAN] de los costos de intervenciones y AVAD perdidos) de la evaluación también serán inciertos. Las probabilidades asociadas a cada escenario se obtienen multiplicando las probabilidades asignadas en cada una de las ramas del recorrido (expansión en cadena). Las variables críticas en la costa norte están asociadas con la reproducción de la enfermedad (número de infectados por reservorio tanto por malaria por *P. falciparum* como por *P. vivax*) y a otros factores (Figura 4a). En el caso de la selva central, el análisis de sensibilidad seleccionó cinco variables críticas (Figura 4b), las cuales están asociadas

fundamentalmente con la malaria por *P. vivax*, (en la zona no se transmite malaria por *P. falciparum*). En la Amazonía (Figura 4c) se seleccionaron cinco variables críticas. El modelo probabilístico evaluó, en estos dos últimos casos (selva central y Amazonía), 243 escenarios (3⁵) para cada uno de los esquemas de tratamiento.

Para la costa norte, la figura 5-A muestra el perfil de riesgo para el VAN de los costos totales de intervenciones y para el número de AVAD perdidos para ambos esquemas evaluados. El esquema de tratamiento nuevo es menos costoso que el esquema antiguo en 100% de los 729 escenarios evaluados, esto quiere decir que existe una dominancia estocástica ya que siempre el esquema antiguo será más costoso, al menos en el mediano plazo (evaluación en 5 años). Como consecuencia, el valor esperado del tratamiento antiguo es de US\$ 44,23 millones frente a US\$ 13,33 millones, para el caso del tratamiento nuevo. El rango de incertidumbre para una probabilidad de 80%, para el caso del tratamiento antiguo, va desde US\$ 19,2 millones a US\$ 82,33 millones, valores correspondientes al primer y último decil de la distribución de probabilidades. De manera similar, para el tratamiento nuevo, existe 80% de probabilidades de que el VAN del costo de intervenciones esté entre US\$ 8,9 millones y US\$ 18 millones. Con respecto a los AVAD perdidos, el esquema de tratamiento nuevo también es más costo efectivo que el antiguo, debido a que en 100% de los escenarios evaluados el esquema de tratamiento presenta menos AVAD perdidos. El valor esperado para el número de AVAD perdidos del esquema antiguo es de 97 424, existiendo una probabilidad de 80% que este valor esté entre 24 y 210 mil AVAD perdidos; mientras que para el esquema nuevo, el valor esperado es de 12 357, siendo la distribución de probabilidades menos incierta al tener un rango de incertidumbre de 5820 a 20 800 AVAD perdidos. A partir del análisis de la figura 5a se concluye que el nuevo esquema de tratamiento es más costo efectivo que el anterior. La diferencia horizontal entre los perfiles de riesgo de cada uno de los esquemas de tratamiento nos permite medir los costos incrementales (que en realidad son negativos, es decir, ahorros) y los AVAD perdidos evitados como el fin de calcular el indicador de costo efectividad.

En la selva central (figura 5-B) en 100% de los 243 escenarios evaluados, el tratamiento anterior es más costoso que el esquema de tratamiento nuevo (US\$ 4,63 frente a US\$ 3,34 millones de dólares); en el caso del esquema nuevo hay 80% de probabilidades de que el costo esté entre US\$ 2,15 y 5,15 millones de dólares, mientras que con el esquema antiguo el costo estaría entre US\$ 2,3 y 8,14 millones de dólares. El

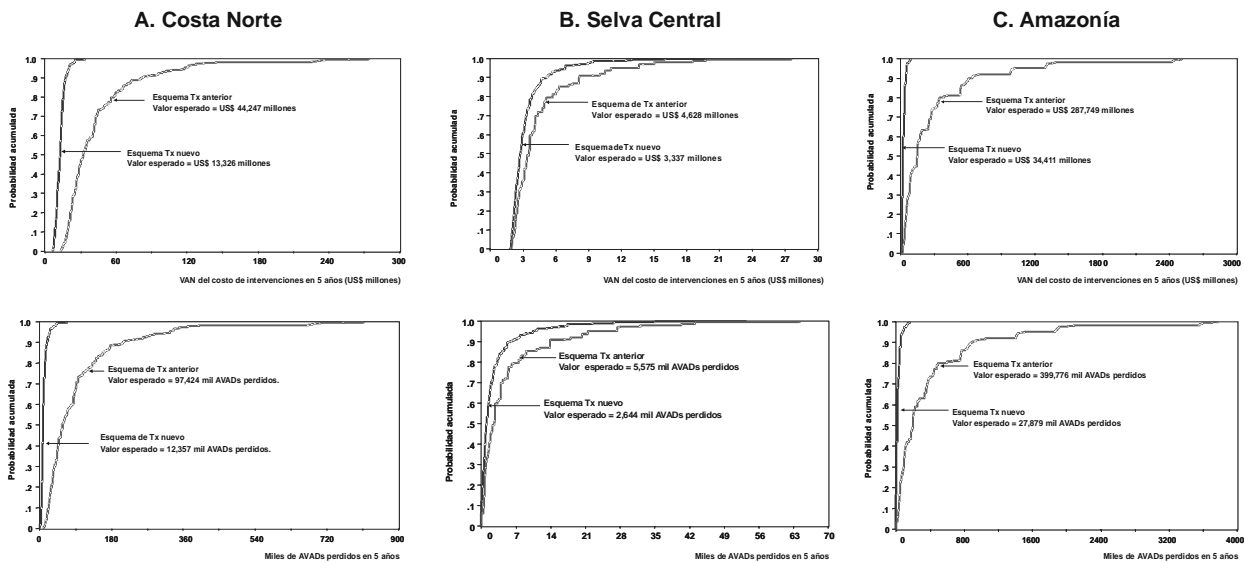


Figura 5. Perfiles de Riesgo para el VAN de los costos totales y AVAD perdidos para la costa norte, selva Central y Amazonía.

esquema de tratamiento nuevo presenta menos AVAD perdidos esperados (2644) que el esquema actual (5575 AVAD perdidos) (figura 5b). El rango de incertidumbre para el esquema de tratamiento anterior también es mayor, lo que denota un mayor riesgo. De la figura 5b también se puede concluir que el esquema de tratamiento nuevo es más costo efectivo que el tratamiento anterior.

Al igual que en la selva central y en la costa norte, en la Amazonía (figura 5-C) también el tratamiento nuevo es menos costoso que el tratamiento anterior en 100% de los escenarios evaluados. También, en el caso de los AVAD perdidos, el esquema de tratamiento nuevo presenta menos AVAD perdidos en todos los escenarios evaluados.

Por el análisis de las figura 5c se puede concluir también que el esquema de tratamiento nuevo es más costo efectivo que el tratamiento anterior, es decir, presenta un menor costo por AVAD perdidos evitados.

En la tabla 4 se muestran los cálculos realizados, sobre la base de los resultados de la fase probabilística, para la estimación del costo efectividad esperado. La diferencia con los resultados obtenidos en el análisis determinístico de la tabla 2 radica en que los resultados de la tabla 4 incorporan el riesgo en el análisis. En la tercera fila de la tabla los costos incrementales del tratamiento nuevo son negativos, es decir, son ahorros ya que los costos de las intervenciones son me-

Tabla 4. Estimación del costo efectividad de la rotación del tratamiento antimalárico por el modelo probabilístico.

Variable	Unidad	Esquema de tratamiento					
		Anterior			Nuevo		
		Costa Norte	Selva Central	Amazonía	Costa Norte	Selva Central	Amazonía
Costo de intervenciones	Millones US\$	44,2	4,6	287,7	13,3	3,3	34,4
AVAD perdidos	Miles	97,4	5,6	399,8	12,4	2,6	27,9
Costos incrementales	Millones US\$	-	-	-	-30,9	-1,3	-253,3
AVAD perdidos evitados	Miles	-	-	-	85,1	2,9	371,9
Costos/AVAD perdidos evitados	US\$/AVAD perdido evitado	-	-	-	-36,5	-440,5	-68,2

nores debido al uso de un tratamiento más efectivo. La cuarta fila confirma este último aspecto, el tratamiento nuevo es más efectivo debido a que "evita" AVAD perdidos. La quinta fila muestra el indicador de costo efectividad expresado en términos de costos en US\$ / AVAD perdidos evitados esperados. Se observa que en la costa norte el nuevo tratamiento presenta un ahorro de US\$ 363,5 por cada AVAD perdido evitado. En la selva central el ahorro sería mayor (US\$ 440,5 por AVAD perdido evitado) y en la Amazonía el nuevo esquema de tratamiento tendría un impacto mucho mayor con US\$ 681 por AVAD perdido evitado.

Al comparar los resultados de la tabla 4 con el análisis del caso base resumido en la tabla 2, se puede observar que estos guardan cierta concordancia. La rotación de medicamento antimaláricos presenta mayores beneficios en la Amazonía que en el resto de áreas analizadas, pero es costo efectiva en todas ellas. Vale la pena aclarar, nuevamente, que los resultados mostrados en la tabla 4 son producto de la evaluación de muchos escenarios, a diferencia del caso base en el que se evalúa solo el escenario tomado como base.

DISCUSIÓN

Los estudios de costoefectividad han cobrado recientemente importancia por la necesidad de ahorrar recursos en salud, por lo tanto, son especialmente útiles en la cuenca amazónica, donde los ministerios de salud de la región de las Américas sufren crónicamente el recorte de sus presupuestos. En el caso peruano, el Ministerio de Salud invirtió \$ 107 959 en 1999 en la compra de los anteriores esquemas antimaláricos, pero en el año 2000, luego de tomar la decisión de adoptar la terapia combinada, se tuvo que invertir \$ 635 507 para adquirir los nuevos esquemas. En un contexto de escasos recursos, y ante las corrientes de opinión que proponen la privatización de la salud como medio de ahorrar los recursos del Estado, es difícil sustentar cómo incrementar el costo de un programa de malaria en cinco veces para el cambio de la política de medicamentos. En este contexto se justifica una evaluación económica.

En este estudio se demuestra que aunque el costo unitario de los esquemas combinados es mayor, en un análisis prospectivo de costo efectividad, el país ahorraría en un periodo de cinco años 681 dólares por AVAD perdido evitado en la Amazonía, y 363 dólares por AVAD perdido evitado en la costa norte peruana.

En el análisis se usó la metodología de análisis de decisiones y riesgos por la ventaja de permitir analizar

el problema de manera prospectiva e incorporar en el modelo la incertidumbre del entorno. En los análisis prospectivos se analizan las consecuencias futuras, en este caso, consecuencias económicas, de una decisión tomada hoy, esto sólo es posible si se toman en cuenta las incertidumbres del entorno y se realiza un análisis probabilístico. Una de las limitaciones de los análisis económicos en salud es que las conclusiones de un estudio económico no pueden extrapolarse a una situación futura, en donde los factores condicionantes probablemente se han modificado. Por estos motivos un modelo prospectivo, que incorpora una evaluación probabilística, sería en este caso mejor a un análisis determinístico; las herramientas basadas en métodos estadísticos no brindan indicadores confiables cuando existen limitaciones en la disponibilidad y confiabilidad de datos históricos y cuando nos enfrentamos a un entorno incierto.

Este análisis sería el primer estudio económico realizado en la cuenca amazónica que utiliza este enfoque. Como antecedente tenemos el estudio realizado por Akhavan en el Brasil¹⁸, donde se compararon los resultados del programa de control de malaria frente a los escenarios en ausencia de éste, a través de la proyección de tres variables claves: incidencia, severidad y letalidad. Pero el estudio es de carácter retrospectivo, y el enfoque metodológico es determinístico.

Al construir el modelo se tuvo la limitación de no tener datos que con certeza nos indiquen la efectividad de las intervenciones. Pero es difícil tener datos precisos sobre efectividad porque no es posible evaluar una intervención aislada de otras. Por ejemplo, en un estudio en África sobre costo efectividad de intervenciones para el control de la malaria¹⁷, el costo efectividad de los mosquiteros impregnados dependía de si se aplicaba a su vez un programa de distribución de mosquiteros, y del tipo de insecticida utilizado en la impregnación; en segundo lugar, no es posible afirmar que una intervención efectiva en el pasado sea igual de efectiva en el futuro. Por este motivo se elaboran modelos que incorporan en forma explícita las incertidumbres del entorno.

En nuestro modelo se considera una efectividad, proyectada a cinco años, de 30 a 60% para la SP como monoterapia en la costa norte, y una efectividad entre 40 a 60% para la quinina/tetraciclina en la Amazonía. Se consideraron estos rangos teniendo en cuenta que la SP usada como monoterapia genera rápidamente resistencia, por lo tanto, si bien es cierto en el año 2000 se demostró una eficacia de la SP de 88%, se espera que usándose la SP como monoterapia en un

periodo de cinco años disminuya significativamente su eficacia. En el caso de la quinina y tetraciclina, estos fármacos son muy eficaces pero poco efectivos por la baja adherencia, sus efectos adversos y porque se administran tres veces al día. Las evaluaciones operativas en la Amazonía revelaron una tasa de abandono al esquema cercano a 50%.

Gran parte del modelo se sustenta en la efectividad superior de la terapia de combinación para el tratamiento de la malaria falciparum con respecto a la monoterapia con SP y Q + tetraciclina y que además la terapia combinada mantiene su eficacia en el tiempo. Esta suposición se basa en que teóricamente la terapia combinada evitaría la generación de resistencia¹⁰. Pero aun así, se consideró que si disminuye en 15% su efectividad, en este escenario pesimista, el nuevo esquema es todavía mejor en términos del costo efectividad. Por otro lado, en el análisis de sensibilidad se demostró que el costo y los AVAD perdidos son muy sensibles a la efectividad del esquema anterior pero no al esquema nuevo.

El esquema combinado tiene la ventaja de actuar sobre los gametocitos, por lo tanto tendría la capacidad de disminuir la transmisión de malaria. En el modelo, un importante factor crítico que afecta los costos y los AVAD perdidos son los casos de malaria que se es capaz de producir, un caso no detectado (reservorio), por ejemplo, en la costa norte este factor explica entre el 58% de la incertidumbre para los costos para el caso del *P. falciparum* y el 3% en el caso de *P. vivax* y en la Amazonía entre el 9 y 25% de la incertidumbre en los costos con el protocolo nuevo. En el caso de los AVAD perdidos, la reproducción de la enfermedad tiene un impacto similar. La relevancia de este factor sugiere que es necesario hacer estudios detallados sobre cuántos casos de malaria es capaz de producir un caso no detectado.

Coincidentemente el modelo que fue elaborado en el año 2002 se asemeja a la realidad en el año 2004. La disminución de los costos y los AVAD en el modelo se basan en el hecho que el esquema combinado permite disminuir reservorios y disminuir la transmisión y el número de casos en el tiempo. En el año 1999 se produjeron 67 000 casos de malaria por *P. falciparum* en el Perú, en el año 2000 se inició la implementación de los nuevos esquemas, y posteriormente en el año 2003 se notificaron únicamente 15 116 casos de malaria por *P. falciparum*; esta disminución del número de casos podría deberse también a otros factores, como los cambios climáticos¹⁹.

Con respecto a la malaria vivax se consideró que la terapia acortada de primaquina, siete días en vez de catorce días, mejoraría la efectividad, puesto que mientras se mantiene la eficacia para evitar recidivas, se mejora la adherencia al tratamiento.

El enfoque del análisis de decisiones permitió la creación de un modelo en hoja de cálculo, capaz de evaluar las estrategias en diferentes escenarios. Este modelo cuenta con una detallada base de datos que puede ser modificada y actualizada, a fin de ajustar los resultados ante cambios en los rangos de las variables al modificarse el estado de información. El modelo en hoja de cálculo es una poderosa herramienta que puede servir de base para realizar análisis posteriores.

En conclusión el análisis determinístico y probabilístico realizado en las tres regiones analizadas demuestra que los nuevos esquemas de tratamiento para malaria (terapia combinada), adoptados por el Ministerio de Salud del Perú, son más costo efectivos que los esquemas de monoterapia empleados hasta el año 2000. Finalmente, consideramos que el modelo y los resultados de este estudio pueden ser aplicables para la toma de decisiones en relación con la política de medicamentos antimaláricos en el Perú y otros países de la región que afronten los mismos problemas de resistencia a los antimaláricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Perú, Ministerio de Salud.** El impacto económico de la malaria en el Perú. Lima: MINSa, Serie documentos Técnicos del Proyecto Vigía; 1999.
2. **White NJ, Nosten F, Looareesuwan S, Watkins WM, Marsh K, Snow RW, et al.** Averting a malaria disaster. *Lancet* 1999; 353(9168): 1965-67.
3. **Perú, Ministerio de Salud.** Resistencia del *Plasmodium falciparum* a los medicamentos antimaláricos en el Perú. Lima, Perú: Serie documentos Técnicos del Proyecto Vigía; 1999.
4. **Marquiño W, MacArthur JR, Barat LM, Oblitas FE, Arrunategui M, Garavito G, et al.** Efficacy of chloroquine, sulfadoxine-pyrimethamine, and mefloquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria on the north coast of Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68(1):120-23.
5. **Magill AJ, Zegarra J, Garcia C, Marquino W, Ruebush TK.** Efficacy of sulfadoxine-pyrimethamine and mefloquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Amazon basin of Peru. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(3): 279-81.
6. **Perú, Ministerio de Salud.** Política de medicamentos para el control de la malaria en el Perú. Lima: Ministerio de Salud; 1999.

7. **Ruebush TK, Neyra D, Cabezas C.** Modifying national malaria treatment policies in Peru. *J Public Health Policy* 2004; 25(3-4): 328-45.
8. **Neyra D, Cabezas C, Ruebush T.** El proceso de adecuación y cambio de la política del tratamiento de la malaria por *P. falciparum* en el Perú, 1990-2001. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2003; 20(3): 162-71.
9. **Marquiño W, Huilca M, Calampa C, Falconi E, Cabezas C, Naupay R , et al.** Efficacy of mefloquine and a mefloquine-artesunate combination therapy for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Amazon Basin of Peru. *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68(5): 608-12.
10. **Nosten F, van Vugt M, Price R, Luxemburger C, Thway KL, Brockman A, et al.** Effects of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand: a prospective study. *Lancet* 2000; 356(9226): 297-302.
11. **Roper MH, Torres RS, Goicochea CG, Andersen EM, Guarda JS, Calampa C, et al.** The epidemiology of malaria in an epidemic area of the Peruvian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62(2): 247-56.
12. **Aramburu J, Ramal C, Witzig R.** Malaria reemergence in the Peruvian Amazon region. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(2): 209-15.
13. **Clemen T, Reilly F.** Making hard decisions with decision tools suite. 1st edition: Hardcover; 2002.
14. **Salinas J, Sánchez C, Durand S, Cabezas C.** Selección de una metodología de evaluación económica de las principales intervenciones utilizadas para el control de la malaria en el Perú; Lima: Serie documentos Técnicos del Proyecto Vigía; 2001.
15. **Murray C, Lopez A.** The Global Burden of Disease: a Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries and Risk Factor in 1990 and Projected to 2020. Harvard School of Public Health (on behalf of WHO and the World Bank). Boston: Harvard University Press; 1996.
16. **Perú, Instituto Nacional de Estadística e Informática.** Indicadores demográficos: esperanza de vida al nacer, tanto urbana y rural. Disponible en: www.inei.gob.pe.
17. **Goodman CA, Coleman PG, Mills AJ.** Cost-effectiveness of malaria control in sub-Saharan Africa. *Lancet* 1999; 354(9176): 378-85.
18. **Akhavan D, Musgrove P, Abrantes A, d'A Gusmao R.** Cost-effective malaria control in Brazil. Cost-effectiveness of a Malaria Control Program in the Amazon Basin of Brazil, 1988-1996. *Soc Sci Med* 1999; 49(10): 1385-1399.
19. **Githeko A, Lindsay S, Confalonieri U, Patz J.** Climate change and vector - borne disease: a regional analysis. *Bull World Health Organ* 2000; 78(9): 1136-47.

Correspondencia: Dr. Salomón Durand Velazco
 Dirección: Instituto Nacional de Salud, Cápac Yupanqui 1400, Lima 11.
 Teléfono: (511) 471-9920
 Correo electrónico: sdurandv@yahoo.com
sdurand@ins.gob.pe